INHIBIDORES DE RIPK2 Y USOS DE LOS MISMOS

SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional de patente de EE. UU. n.º 63/544.884, presentada el 19 de octubre de 2023; la solicitud provisional de EE. UU. n.º 63/468.591, presentada el 24 de mayo de 2023; la solicitud provisional de EE. UU. n.º 63/443.760, presentada el 7 de febrero de 2023; y la solicitud provisional de EE. UU. n.º 63/427.317, presentada el 22 de noviembre de 2022. Todas las enseñanzas de las solicitudes anteriores se incorporan en el presente documento por referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Los trastornos autoinflamatorios son enfermedades caracterizadas por la inflamación sistémica y específica de órganos debido a anomalías en el sistema inmunitario innato. Estas anomalías están asociadas con numerosos trastornos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal (incluidas la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), sarcoidosis, artritis inflamatoria, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener. Estos trastornos afectan a millones de personas.

NOD1 y NOD2 (dominios de oligomerización de unión a nucleótidos 1 y 2) son miembros de la familia de receptores de tipo NOD (NLR), que representan componentes importantes del sistema inmunitario innato de los mamíferos, sirviendo como receptores intracelulares para el peptidoglicano (PGN), un componente de las paredes celulares bacterianas. NOD1 y NOD2 detectan la presencia de bacterias intracelulares uniéndose a fragmentos de PGN. Los polimorfismos hereditarios en los genes que codifican NOD1 y NOD2 se han asociado con trastornos inflamatorios. Una vez activada, la señalización NOD conduce a la activación de NF-kB y MAP cinasas, produciendo la transcripción de cinasas proinflamatorias y la inducción de la autofagia.

NOD1 y NOD2 requieren RIPK2 como una proteína de andamiaje (adaptadora) común para propagar señales posteriores que conducen a una activación inmunitaria innata proinflamatoria aberrante. En particular, RIPK2 es necesaria para la activación de NF-kB y la posterior producción de citocinas. La inhibición de RIPK2 resuelve estados inflamatorios anómales, como la inflamación intestinal. Por consiguiente, los inhibidores de RIPK2 tienen potencial para actuar como agentes terapéuticos, por ejemplo, para reducir o resolver la inflamación de trastornos inflamatorios como la enfermedad inflamatoria intestinal (incluida la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa), sarcoidosis, artritis inflamatoria, peritonitis, esclerosis múltiple, artritis reumatoide y granulomatosis de Wegener.

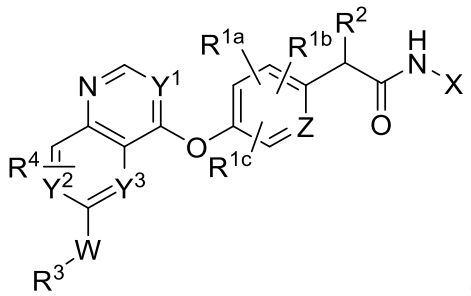
En el contexto de la transformación maligna, la desactivación de la expresión de ARN regulada a la baja por RIPK2 de E-cadherina y vimentina, proteínas que participan en la transición de epitelial a mesenquimatosa (EMT) y la promoción del fenotipo metastásico, lo que indica que RIPK2 participa en la migración celular y la metástasis.

Por consiguiente, se necesitan inhibidores de la actividad de RIPK2 que puedan bloquear la señalización proinflamatoria dependiente de RIPK2 y, por lo tanto, proporcionar un beneficio terapéutico en enfermedades autoinflamatorias y otros trastornos caracterizados por una actividad de RIPK2 aumentada y/o desregulada.

A continuación sigue una descripción de realizaciones de ejemplo de la invención.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

En una primera realización, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula estructural (I):
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, CN y alquilo C_{1-6};

R^2 es H o alquilo C_{1-3};

R^3 se selecciona entre halógeno, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros,

$S(=O)_2R^5$, $S(=O)(=NR^6)(R^7)$, QR^7, $C(=O)NR^8R^9$, $NH(C=O)R^5$, CN, NR^8R^9, $P(=O)R^{8a}R^{9a}$;

R^4 se selecciona entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^5 se selecciona entre $NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^6 se selecciona entre H, CN y alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o

R^6 y R^7 tomados junto con los átomos de nitrógeno y azufre a los que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

Q se selecciona entre O, S, -S(=O)- y -C(=O)-;

R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros, o

R^8 y R^9 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{8a} y R^{9b} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o

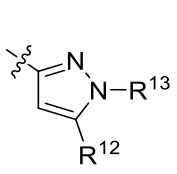
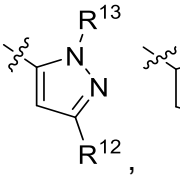
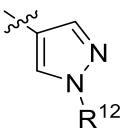
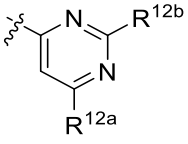
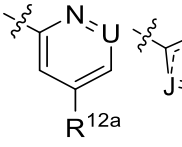
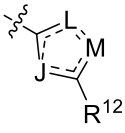
R^{8a} y R^{9a} tomados junto con el átomo de fósforo al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}, o

R^{10} y R^{11} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

W se selecciona entre O, NR^2, O(alquileno C_{1-2}), NH(alquileno C_{1-2}), alquileno C_{1-2}, cicloalquileno C_{3-6} y un enlace;

X es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:

;

Y^1 es CH o N;

Y^2 e Y^3 son cada uno independientemente CR^4 o N;

U es CR^{12b} o N;

Z es CR^{1b} o N;

L, M y J se seleccionan cada uno independientemente entre N, O o S, siempre que dos de L, M y J sean N;

R^{12} se selecciona entre alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{12a} se selecciona entre alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{12b} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6};

y


es un enlace simple o un doble enlace,

en donde cada alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-2}, alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3},

hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, en donde

R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{18a}, R^{20}, R^{20a}, R^{24} y R^{27} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo (C_{1-6}) y halo-alquilo (C_{1-6});

R^{19} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o halo-alquilo (C_{1-6});

R^{21}, R^{22}, R^{25} y R^{26} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3}-alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}) y dialquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}); o

R^{21} y R^{22} o R^{25} y R^{26}**,** junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, siempre que cuando Y^2 sea CH sustituido con R^4, y R^4 sea alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente,

$W\text{-}R^3$ no sea CN ni alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

siempre que cuando Y^1, Y^2 y Y^3 sean cada uno CH, entonces $W\text{-}R^3$ no sea F.

En una segunda realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo descrito en el presente documento con respecto a la primera realización y diferentes aspectos de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una tercera realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto descrito en el presente documento con respecto a la primera realización y diferentes aspectos de la misma (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica descrita en el presente documento con respecto a la segunda realización y diferentes aspectos de la misma, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona entre enfermedades inflamatorias, enfermedades

autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

En una cuarta realización, el presente documento se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno mediado por la cinasa RIP2, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento con respecto a la primera realización y diferentes aspectos de la misma (p. ej., un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) o una composición farmacéutica descrita en el presente documento con respecto a la segunda realización y diferentes aspectos de la misma. En un aspecto, la enfermedad o el trastorno mediado por la cinasa RIP2 es una enfermedad o un trastorno en donde la inhibición de la cinasa RIP2 sería beneficiosa. En un aspecto particular, la enfermedad o el trastorno se selecciona entre una enfermedad inflamatoria, enfermedad autoinmunitaria, enfermedad granulomatosa, cáncer y enfermedad neurodegenerativa.

En una quinta realización, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en la fabricación de un medicamento para usar en el tratamiento de enfermedades o trastornos mediados por la cinasa RIP2 (p. ej., enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, cáncer o enfermedades neurodegenerativas).

En una sexta realización, la presente invención se refiere a un compuesto de Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por la cinasa RIP2 ((p. ej., enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, cáncer o enfermedades neurodegenerativas).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La figura es una representación esquemática que ilustra cómo un inhibidor del andamiaje de RIPK2 bloquea a RIPK2 en una conformación inactiva, evitando la interacción con XIAP y conduciendo a la inhibición completa de la vía.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Cinasas RIP

Las proteínas cinasas constituyen una gran familia de enzimas relacionadas estructuralmente que son responsables del control de una amplia variedad de procesos de transducción de señales en la célula. Se ha demostrado que son reguladores clave en la mayoría de las funciones celulares, incluida la proliferación, el metabolismo celular, la supervivencia celular, la apoptosis, la reparación de daños en el ADN y la motilidad celular. La señalización incontrolada debida a un control defectuoso de la fosforilación de proteínas se ha implicado en varias enfermedades,

incluyendo, por ejemplo, cáncer, inflamación, alergias, enfermedades inmunitarias, trastornos del SNC y angiogénesis.

Entre las familias de proteínas cinasas, un ejemplo particular son las serina/treonina cinasas que interactúan con el receptor, incluida RIPK2. RIPK2 comprende un dominio cinasa N-terminal y un dominio de reclutamiento de caspasa C-terminal (CARD) unidos a través de una región intermedia (IM). El dominio CARD de la cinasa RIP2 media la interacción con otras proteínas que contienen CARD, tales como NOD1 y NOD2. NOD1 y NOD2 son receptores citoplasmáticos que se activan mediante motivos de peptidoglicano bacterianos específicos y desempeñan un papel clave en la vigilancia inmunitaria innata. Tras la exposición bacteriana intracelular, NOD1 o NOD2 se une a RIPK2 para coordinar las respuestas de citocinas mediadas por NF-kB (factor nuclear kB). Una vez asociada con NOD1/2, RIPK2 sufre autofosforilación en Tyr 474 (Y474) y actúa como un armazón molecular para reunir otras cinasas (TAK1, IKKb implicada en la activación de NF-kB y MAPK).

Tanto NOD1/2 como RIPK2 son genes regulados por NF-kB y, como tales, su activación provoca un circuito de autorregulación positiva en donde la activación de NOD1/2:RIPK2 estimula una mayor activación y una mayor inflamación. Adicionalmente, la expresión de NOD1/2 y RIPK2 es estimulada por una variedad de mediadores de la inflamación, incluyendo TNF (factor de necrosis tumoral) e IFN (interferón). Además de la activación de la vía NF-kB, el complejo NOD1/2:RIPK2 estimula la autofagia, actividad bactericida, presentación de MHC de Clase II y activación de MAPK (proteína cinasa activada por mitógenos). En general, esta vía modula el sistema inmunitario innato para ayudar a adaptar la respuesta inmunitaria adaptativa a fin de erradicar el patógeno atacante.

La desregulación de la señalización dependiente de RIPK2 se ha relacionado con enfermedades autoinflamatorias. Los pacientes con los alelos NOD2 de pérdida de función son propensos a desarrollar la enfermedad de Crohn (EC), un trastorno inflamatorio del tubo gastrointestinal. La vía NOD2/RIPK2 participa en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Tanto NOD2 como RIPK2 están regulados al alza en biopsias de colon de pacientes con EC, así como en la población pediátrica con colitis ulcerosa (CU). Se ha demostrado que un inhibidor selectivo de RIPK2 bloquea la secreción espontánea de citocinas proinflamatorias de las biopsias de pacientes con CU/EC. Este resultado subraya que la activación de RIPK2 en la mucosa del paciente con CU/EC conduce al estado proinflamatorio de estas biopsias.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad en donde NOD2/RIPK2 desempeña un papel. Se ha demostrado que la vía NOD2/RIPK2 está regulada al alza en las células inmunitarias de los pacientes con AR, lo que indica que la

inhibición de RIPK2 podría ser beneficiosa en esta población. Las mutaciones NOD2 con ganancia de función se han relacionado genéticamente con otras enfermedades inflamatorias, como el síndrome de Blau/sarcoidosis de aparición temprana (SAT), una enfermedad granulomatosa pediátrica caracterizada por uveítis, dermatitis y artritis. Un amplio genotipado de pacientes jóvenes que padecían rinitis alérgica y dermatitis atópica destacó el polimorfismo NOD2 común, siendo la enfermedad de Crohn la principal causa probable de la excesiva respuesta inmunitaria observada contra los tejidos cutáneos. Las mutaciones en NOD1 se han asociado con el asma y la enfermedad inflamatoria intestinal extraintestinal y de aparición temprana. Los estudios genéticos y funcionales también han indicado un papel de la señalización dependiente de RIP2 en una variedad de otros trastornos granulomatosos, tales como la sarcoidosis.

El síndrome metabólico, una patología estrechamente relacionada con la obesidad y el sobrepeso, se debe a una inflamación crónica y se caracteriza por hipertensión, hiperglucemia y disfunción de la lipólisis. Se observó la activación del sistema inmunitario a través de la vía NOD1 en pacientes que padecían síndrome metabólico. Un estudio funcional reciente que destaca el impacto de los inhibidores de RIPK2 en la lipólisis indicó un papel de la señalización dependiente de RIP2 en la disglucemia y la lipólisis.

En la hipertrofia cardíaca, una patología compleja y multifactorial, se demostró que la inflamación es una característica importante de la enfermedad, en concreto, a través de la activación de la señalización NF-kB. Los estudios de desactivación de RIPK2 en modelos de ratones con corazón hipertrófico indicaron un papel de RIPK2 en la regulación de la inflamación y la posterior fibrosis e hipertrofia del tejido.

Más allá de las enfermedades inmunoinflamatorias, también se ha descrito la modulación de RIPK2 en varios cánceres. En el cáncer de mama triple negativo (CMTN), La alta expresión de RIPK2 se ha asociado con una peor supervivencia sin progresión, así como con una peor supervivencia general. Se ha demostrado que la desactivación de RIPK2 aumenta la sensibilidad al docetaxel y disminuye la metástasis tumoral y pulmonar. Otro estudio centrado en un nuevo casete genético del cáncer en el cromosoma 8 de pacientes con cáncer de mama descubrió la coamplificación de RIPK2 con otros oncogenes probados (tales como MYC). Las biopsias de CMTN realizadas para encontrar cinasas farmacológicas más allá de HER2 demostraron que RIPK2 estaba hiperfosforilada en biopsias de cáncer de mama de tipo basal y luminal B, lo que sugiere que esta vía podría activarse en este tipo de CMTN. Más recientemente, los niveles de fosfo-RIPK2 y la actividad de NF-kB se mostraron elevados en biopsias de cáncer de mama inflamatorio. 34 líneas celulares de carcinoma epidermoides de cabeza y cuello mostraron que la

eliminación de RIPK2 provocó la muerte celular, indicando funciones centrales de la proteína para la supervivencia celular. Se ha propuesto que RIPK2 promueve el crecimiento de células de glioma regulando TRAF3 y activando la vía NF-kB y la señalización de p38.

Se demostró un nuevo papel de RIPK2 en la invasión del osteosarcoma cuando Gefitinib, a través de la inhibición de RIPK2, evitó la progresión de la metástasis pulmonar. Además, el NF-kB no canónico desempeña un papel fundamental en el linfoma no Hodgkin. Por último, utilizando una formación tridimensional de tubos de células endoteliales linfáticas, RIPK2 fue identificada como una cinasa que participa en la remodelación de los vasos linfáticos, un factor clave para la propagación metastásica del cáncer. En conjunto, estos datos respaldan firmemente el desarrollo de inhibidores de RIPK2 en oncología.

Los términos RIPK2 y cinasa RIP2 se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a la proteína cinasa 2 que interactúa con el receptor.

XIAP (inhibidor de la proteína de la apoptosis ligado al cromosoma X) ubiquitina a RIPK2 después de la estimulación de NOD2, y la interacción entre el dominio XIAP BIR2 y el dominio de cinasa RIPK2 es necesaria para la señalización de NOD2 (Figura 1). Si bien la función cinasa de RIPK2 es prescindible para la señalización posterior, su capacidad para reclutar y activar XIAP es necesaria para la ubiquitinación y transducción de señales de RIPK2. Por lo tanto, la inhibición de RIPK2 por un inhibidor del andamiaje que se une a RIPK2 y previene la interacción con XIAP puede bloquear las respuestas proinflamatorias *in vitro* e *in vivo*.

Se ha demostrado que los compuestos descritos en el presente documento son inhibidores del andamiaje de RIPK2. La Figura 1 muestra cómo el inhibidor del andamiaje de RIPK2 puede bloquear RIPK2 en una conformación inactiva, evitando la interacción con XIAP y conduciendo a la inhibición completa de la vía. El bloqueo del andamiaje es beneficioso para la inhibición de la activación de RIPK2 en respuesta a la microbiota. Se pueden utilizar los inhibidores del andamiaje de RIPK2 divulgados, por ejemplo, anular las respuestas patógenas a la microbiota que pueden originar enfermedades inflamatorias intestinales y reumáticas.

DEFINICIONES

A continuación, se describen con más detalle las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la tabla periódica de los elementos, versión CAS, *Handbook of Chemistry and Physics*, 75.ª Ed., cubierta interior, y los grupos funcionales específicos se definen en general como se describe en dicha publicación. Adicionalmente, los principios generales de la química orgánica, así como los restos funcionales específicos y la reactividad, se describen en *Organic Chemistry*, Thomas

Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith y March, *March's Advanced Organic Chemistry*, 5.ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, *Some Modern Metods of Organic Synthesis*, 3.ª edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden comprender uno o más centros asimétricos y, por tanto, pueden existir en diferentes formas estereoisoméricas, p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden estar en forma de un enantiómero individual, diastereómero o isómero geométrico, o pueden estar en forma de una mezcla de estereoisómeros, incluyendo mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar a partir de mezclas mediante métodos conocidos por los expertos en la materia, incluyendo cromatografía líquida quiral de alta presión (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales; o los isómeros preferidos pueden prepararse mediante síntesis asimétricas. Véanse, por ejemplo, Jacques *et al*., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, Wiley Interscience, Nueva York, 1981; Wilen *et al*., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L. *Stereochemistry of Carbon Compounds,* McGraw-Hill, NY, 1962; y Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268, E. L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972. La invención abarca adicionalmente compuestos en forma de isómeros individuales sustancialmente libres de otros isómeros y, como alternativa, en forma de mezclas de diferentes isómeros.

En una fórmula, ∿∿∿ es un enlace simple donde no se especifica la estereoquímica de los restos inmediatamente unidos al mismo, --- está ausente o es un enlace simple, y ---- o ---- es un enlace simple o doble. Un asterisco (*) junto a un átomo indica que el átomo es un estereocentro de configuración absoluta desconocida. Por ejemplo, en un par de enantiómeros, cada uno puede representarse mediante una estructura química con un asterisco (*) al lado del estereocentro, lo que indicaría que la configuración absoluta para el estereocentro de un enantiómero determinado no está definida.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir todos los isómeros (p. ej., formas enantioméricas, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de la estructura; por ejemplo, las configuraciones R y S para cada estereocentro. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricos, diastereoméricas y geométricas (o conformacionales) de los presentes compuestos están dentro del alcance de la invención. A menos que se

indique otra cosa, todas las formas tautoméricas de los compuestos de la invención están dentro del alcance de la invención.

A menos que se indique otra cosa, las estructuras representadas en el presente documento también pretenden incluir compuestos que solo difieren en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, compuestos que tienen las presentes estructuras a excepción de la sustitución del hidrógeno por deuterio o tritio, el reemplazo de ^{19}F con ^{18}F, o el reemplazo de ^{12}C con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de la divulgación. Tales compuestos son útiles, por ejemplo, como herramientas analíticas o sondas en ensayos biológicos.

Cuando se enumera un intervalo de valores, está destinado a abarcar cada valor y subintervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C_{1-6}" pretende abarcar alquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6, C_{1-6}, C_{1-5}, C_{1-4}, C_{1-3}, C_{1-2}, C_{2-6}, C_{2-5}, C_{2-4}, C_{2-3}, C_{3-6}, C_{3-5}, C_{3-4}, C_{4-6}, C_{4-5} y C_{5-6}.

El término "alifático" se refiere a grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y carbocíclicos. De manera análoga, el término "heteroalifático" se refiere a grupos heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo y heterocíclicos.

El término "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada que tiene de 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C_{1-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 9 átomos de carbono ("alquilo C_{1-9}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C_{1-7}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C_{1-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C_{1-2}"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C_1"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C_{2-6}"). Algunos ejemplos de grupos alquilo C_{1-6} incluyen metilo (C_1), etilo (C_2), propilo (C_3) (p. ej., n-propilo, isopropilo), butilo (C_4) (p. ej., n-butilo, *terc*-butilo, sec-butilo, iso-butilo), pentilo (C_5) (p. ej., n-pentilo, 3-pentanilo, amilo, neopentilo, 3-metil-2-butanilo, amilo terciario) y hexilo (C_6) (p. ej., n-hexilo). Algunos ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C_7), n-octilo (C_8) y similares. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo alquilo está independientemente no sustituido (un "alquilo no sustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes (p. ej., halógeno, tal como F). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C_{1-10} no sustituido (tal

como alquilo C_{1-6} no sustituido, p. ej., -CH_3 (Me), etilo (Et) no sustituido, propilo no sustituido (Pr, p. ej., n-propilo (n-Pr) no sustituido, isopropilo (i-Pr) no sustituido), butilo no sustituido (Bu, p. ej., n-butilo (n-Bu) no sustituido, *terc*-butilo no sustituido (*terc*-Bu o t-Bu), sec-butilo (sec-Bu) no sustituido, isobutilo (i-Bu) no sustituido). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C_{1-10} sustituido (tal como alquilo C_{1-6} sustituido, p. ej., -CF_3, Bn).

El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo sustituido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente por un halógeno, p. ej., flúor, bromo, cloro o yodo. En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("haloalquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("haloalquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("haloalquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("haloalquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, el resto haloalquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("haloalquilo C_{1-2}"). Algunos ejemplos de grupos haloalquilo incluyen -CHF_2, -CH_2F, -CF_3, -CH_2CF_3, -CF_2CF_3, -$CF_2CF_2CF_3$, -CCl_3, -$CFCl_2$, -CF_2Cl y similares.

El término "deuteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente por deuterio. En algunas realizaciones, el resto deuteroalquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("deuteroalquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, el resto deuteroalquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("deuteroalquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, el resto deuteroalquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("deuteroalquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, el resto deuteroalquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("deuteroalquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, el resto deuteroalquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("deuteroalquilo C_{1-2}"). En algunas realizaciones, el resto deuteroalquilo es deuteroalquilo C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, o C_6. Un resto deuteroalquilo que tiene n átomos de carbono puede tener de 1 a 2n+1 átomos de deuterio. Algunos ejemplos de grupos deuteroalquilo incluyen -CHD_2, -CH_2D, -CD_3, -CH_2CD_3, -CD_2CD_3, -$CD_2CD_2CD_3$, -$CH(CD_3)_2$, -$EC(CD_3)_2$, -$C(CD_3)_3$ y similares.

El término "hidroxialquilo" es un grupo alquilo sustituido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente por un hidroxilo. En algunas realizaciones, el resto hidroxialquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("hidroxialquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, el

resto hidroxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("hidroxialquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, el resto hidroxialquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("hidroxialquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, el resto hidroxialquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("hidroxialquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, el resto

hidroxialquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("hidroxialquilo C_{1-2}").

El término "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo, tal como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-8}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-6}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-4}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-3}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alcoxi C_{1-2}"). Algunos ejemplos representativos de alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi, 2-propoxi, butoxi y *terc*-butoxi.

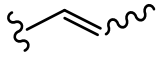
El término "haloalcoxi" se refiere a un grupo haloalquilo, tal como se define en el presente documento, unido al resto molecular principal a través de un átomo de oxígeno. En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("haloalcoxi C_{1-8}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("haloalcoxi C_{1-6}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("haloalcoxi C_{1-4}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("haloalcoxi C_{1-3}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxi tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("haloalcoxi C_{1-2}"). Algunos ejemplos representativos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, difluorometoxi, trifluorometoxi y 2,2,2-trifluoroetoxi.

El término "alcoxialquilo" es un grupo alquilo sustituido, en donde uno o más de los átomos de hidrógeno están reemplazados independientemente por un grupo alcoxi, como se define en el presente documento. En algunas realizaciones, el resto alcoxialquilo tiene de 1 a 8 átomos de carbono ("alcoxialquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxialquilo tiene de 1 a 6 átomos de carbono ("alcoxialquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxialquilo tiene de 1 a 4 átomos de carbono ("alcoxialquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxialquilo tiene de 1 a 3 átomos de carbono ("alcoxialquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, el resto alcoxialquilo tiene de 1 a 2 átomos de carbono ("alcoxialquilo C_{1-2}").

El término "heteroalquilo" se refiere a un grupo alquilo, que además incluye al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquilo se refiere a un grupo saturado que tiene de 1 a 20 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-20}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 18 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos

dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-18}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 16 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-16}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 14 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-14}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 12 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-12}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 10 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-10}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-8}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-6}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-4}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 3 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-3}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene de 1 a 2 átomos de carbono y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("hetero-alquilo C_{1-2}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquilo es un grupo saturado que tiene 1 átomo de carbono y 1 heteroátomo ("heteroalquilo C_1"). En algunas realizaciones, el grupo heteroalquilo definido en el presente documento es un grupo parcialmente insaturado que tiene 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal y al menos un carbono insaturado, tal como un grupo carbonilo. Por ejemplo, un grupo heteroalquilo puede comprender una funcionalidad amida o éster en su cadena principal de manera que uno o más átomos de carbono sean grupos carbonilo insaturados. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo heteroalquilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C_{1-20} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C_{1-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C_{1-20} sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquilo es un heteroalquilo C_{1-10} no sustituido.

El término "alquenilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más

dobles enlaces carbono-carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4 dobles enlaces). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-9}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-7}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquenilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquenilo tiene 2 átomos de carbono ("alquenilo C_2"). El uno o más dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (tal como en 1-butenilo). Algunos ejemplos de grupos alquenilo $C_{2–4}$ incluyen etenilo (C_2), 1–propenilo (C_3), 2–propenilo (C_3), 1–butenilo (C_4), 2–butenilo (C_4), butadienilo (C_4) y similares. Algunos ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquenilo C_{2-4} mencionados anteriormente, así como pentenilo (C_5), pentadienilo (C_5), hexenilo (C_6), y similares. Los ejemplos adicionales de alquenilo incluyen heptenilo (C_7), octenilo (C_8), octatrienilo (C_8) y similares. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo alquenilo está independientemente no sustituido (un "alquenilo no sustituido") o sustituido (un "alquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquenilo es un alquenilo C_{2-10} sustituido. En un grupo alquenilo, un doble enlace C=C para el cual no se especifica la estereoquímica (p. ej., -CH=CHCH$_3$ o ) puede ser un doble enlace (E) o (Z).

El término "heteroalquenilo" se refiere a un grupo alquenilo, que además incluye al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquenilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-9}").

En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o

más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-7}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquenilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquenilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un doble enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquenilo C_{2-6}"). Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo heteroalquenilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquenilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquenilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquenilo es un heteroalquenilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquenilo es un heteroalquenilo C_{2-10} sustituido.

El término "alquinilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tiene de 2 a 10 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono (p. ej., 1, 2, 3 o 4 triples enlaces) ("alquinilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-9}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono ("C_{2-8} alquinilo"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-7}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono ("alquinilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo alquinilo tiene 2 átomos de carbono ("alquinilo C_2"). Los uno o más triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tales como en 2-butinilo) o terminales (tales como en 1-butinilo). Algunos ejemplos de grupos alquinilo C_{2-4} incluyen, sin limitación, etinilo (C_2), 1-propinilo (C_3), 2-propinilo (C_3), 1-butinilo (C_4), 2-butinilo (C_4), y similares. Algunos ejemplos de grupos alquenilo C_{2-6} incluyen los grupos alquinilo C_{2-4} mencionados anteriormente, así como pentinilo (C_5), hexinilo (C_6) y similares. Algunos ejemplos adicionales de alquinilo incluyen heptinilo (C_7), octinilo (C_8) y similares. Salvo que se especifique de

otro modo, cada caso de un grupo alquinilo está independientemente no sustituido (un "alquinilo no sustituido") o sustituido (un "alquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alquinilo es un alquinilo C_{2-10} sustituido.

El término "heteroalquinilo" se refiere a un grupo alquinilo, que además incluye al menos un heteroátomo (p. ej., 1, 2, 3 o 4 heteroátomos) seleccionado entre oxígeno, nitrógeno o azufre dentro (es decir, insertado entre átomos de carbono adyacentes de) y/o colocado en una o más posiciones terminales de la cadena principal. En determinadas realizaciones, un grupo heteroalquinilo se refiere a un grupo que tiene de 2 a 10 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-10}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 9 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-9}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 8 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-8}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 7 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-7}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o más heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-6}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 5 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-5}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-4}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 3 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 heteroátomo dentro de la cadena principal ("heteroalquinilo C_{2-3}"). En algunas realizaciones, un grupo heteroalquinilo tiene de 2 a 6 átomos de carbono, al menos un triple enlace y 1 o 2 heteroátomos dentro de la cadena principal ("hetero-alquinilo C_{2-6}"). Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo heteroalquinilo está independientemente no sustituido (un "heteroalquinilo no sustituido") o sustituido (un "heteroalquinilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C_{2-10} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroalquinilo es un heteroalquinilo C_{2-10} sustituido.

El término "carbociclilo" o "carbocíclico" se refiere a un radical de un grupo hidrocarburo cíclico no aromático que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo

("carbociclilo C_{3-14}") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromáticos. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-10}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-8}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-7}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{4-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{5-6}"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("carbociclilo C_{5-10}"). Los grupos carbociclilo C_{3-6} ilustrativos incluyen, sin limitación, ciclopropilo (C_3), ciclopropenilo (C_3), ciclobutilo (C_4), ciclobutenilo (C_4), ciclopentilo (C_5), ciclopentenilo (C_5), ciclohexilo (C_6), ciclohexenilo (C_6), ciclohexadienilo (C_6), y similares.

Los grupos carbociclilo C_{3-8} ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-8} mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7), cicloheptenilo (C_7), cicloheptadienilo (C_7), cicloheptatrienilo (C_7), ciclooctilo (C_8), ciclooctenilo (C_8), biciclo[2.2.1]heptanilo (C_7), biciclo[2.2.2]octanilo (C_8) y similares. Los grupos carbociclilo C_{3-10} ilustrativos incluyen, sin limitación, los grupos carbociclilo C_{3-8} mencionados anteriormente, así como ciclononilo (C_9), ciclononenilo (C_9), ciclodecilo (C_{10}), ciclodecenilo (C_{10}), octahidro-1H-indenilo (C_9), decahidronaftalenilo (C_{10}), espiro[4,5]decanilo (C_{10}) y similares. Como lo ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o policíclico (p. ej., que contienen un sistema de anillos condensados, en puente o espiro, como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") o tricíclico ("carbociclilo tricíclico")) y pueden estar saturados o contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo de carbociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo y, en tales casos, el número de carbonos continúa designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclicos. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo carbociclilo está independientemente no sustituido (un "carbociclilo no sustituido") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C_{3-14} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C_{3-14} sustituido.

En algunas realizaciones, "carbociclilo" es un grupo carbociclilo saturado, monocíclico, que tiene de 3 a 14 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-14}").

En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-10}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-8}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 3 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{3-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 4 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquiloC_{4-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 6 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{5-6}"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene de 5 a 10 átomos de carbono en el anillo ("cicloalquilo C_{5-10}"). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo C_{5-6} incluyen ciclopentilo (C_5) y ciclohexilo (C_6). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-6} incluyen los grupos cicloalquilo C_{5-6} mencionados anteriormente, así como ciclopropilo (C_3) y ciclobutilo (C_4). Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo C_{3-8} incluyen los grupos cicloalquilo C_{3-6} mencionados anteriormente, así como cicloheptilo (C_7) y ciclooctilo (C_8). Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo cicloalquilo está independientemente no sustituido (un "cicloalquilo no sustituido") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-14} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C_{3-14} sustituido.

El término "heterociclilo" o "heterocíclico" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 14 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y de 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 3 a 14 miembros"). En los grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (p. ej., un sistema de anillos condensados, en puente o espiro, como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") o tricíclico ("heterociclilo tricíclico")) y pueden estar saturados o contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de unión está en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en donde el anillo heterociclilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de unión está en el anillo heterociclilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos de

heterociclilo. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de heterociclilo está independientemente no sustituido (un "heterociclilo no sustituido") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3 a 14 miembros no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo sustituido de 3 a 14 miembros.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 4 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 4 a 10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 4 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, aziridinilo, oxiranilo y tiranilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidinilo, oxetanilo y tietanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatiolanilo y ditiolanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolinilo, oxadiazolinilo y tiadiazolinilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo y dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6

miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrolo[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrolo[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

El término "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico o tricíclico) (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una matriz cíclica) que tiene de 6 a 14 átomos de carbono en el anillo y cero heteroátomos proporcionados en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C_{6-14}"). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_6"; p. ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{10}"; p. ej., naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono en el anillo ("arilo C_{14}"; p. ej., antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo arilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el radical o punto de unión está en el anillo arilo y, en tales casos, el número de átomos de carbono continúa designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos arilo. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo arilo está independientemente no sustituido (un "arilo no sustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C_{6-14} no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C_{6-14} sustituido.

"Aralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo arilo, en donde el punto de unión está en el resto alquilo.

El término "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromáticos 4n+2 monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos, tricíclicos) de 5-14

miembros (p. ej., con 6, 10 o 14 π electrones compartidos en un conjunto cíclico) con átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 14 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de unión puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de unión está en el anillo heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo continúa designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo heteroarilo, como se ha definido anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo en donde el punto de unión está en el anillo arilo o heteroarilo y, en tales casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclico (arilo/heteroarilo) condensado. Los grupos heteroarilo policíclicos en donde un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares) el punto de unión puede estar en cualquier anillo, es decir, ya sea el anillo que lleva un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo que no contiene un heteroátomo (p. ej., 5-indolilo).

En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 12 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 12 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 8 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromáticos de 5 a 6 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1 a 4 heteroátomos en el anillo proporcionados en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona

independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5 a 6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos en el anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene 1 heteroátomo en el anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. Salvo que se especifique de otro modo, cada caso de un grupo heteroarilo está independientemente no sustituido (un "heteroarilo no sustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo no sustituido de 5 a 14 miembros. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo sustituido de 5 a 14 miembros.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piridazinilo, pirimidilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, benzoimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzotiadiazolilo, indolizinilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

"Heteroaralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo sustituido por un grupo heteroarilo, en donde el punto de unión está en el resto alquilo.

La expresión "enlace insaturado" se refiere a un doble o triple enlace.

El término "insaturado" o la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto que incluye al menos un enlace doble o triple.

El término "saturado" se refiere a una fracción que no contiene un doble o triple enlace, es decir, el resto solo contiene enlaces simples.

La colocación del sufijo "-eno" a un grupo indica que el grupo es un resto divalente, p. ej., alquileno es el resto divalente de alquilo, alquenileno es el resto divalente del alquenilo, alquinileno es el resto divalente de alquinilo, heteroalquileno es el resto divalente de heteroalquilo, heteroalquenileno es el resto divalente de heteroalquenilo, heteroalquinileno es el resto divalente de heteroalquinilo, carbociclileno es el resto divalente de carbociclilo, heterociclileno es el resto divalente de heterociclilo, arileno es el resto divalente de arilo y heteroarileno es el resto divalente de heteroarilo.

Opcionalmente se sustituye un grupo salvo disposición expresa de lo contrario. La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a estar sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, alquilo, alquenilo, alquinilo, alcoxi, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, cicloalquilo, heterociclilo, los grupos arilo y heteroarilo están opcionalmente sustituidos. "Opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede estar sustituido o no sustituido (p. ej., alquilo "sustituido" o "no sustituido", alquenilo "sustituido" o "no sustituido", alquinilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquenilo "sustituido" o "no sustituido", heteroalquinilo "sustituido" o "no sustituido", carbociclilo "sustituido" o "no sustituido", heterociclilo "sustituido" o "no sustituido", arilo "sustituido" o "no sustituido" o grupo heteroarilo "sustituido" o "no sustituido"). En general, el término "sustituido" significa que al menos un hidrógeno presente en un grupo se reemplaza con un sustituyente permitido, p. ej., un sustituyente que tras la sustitución produce un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no sufre transformación espontánea tal como por reordenamiento, ciclación, eliminación u otra reacción. A menos que se indique otra cosa, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada está sustituida, el sustituyente es igual o diferente en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluya la sustitución con todos los sustituyentes permitidos de compuestos orgánicos, e incluye cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento que dé como resultado la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla cualquiera y todas esas combinaciones para llegar a un compuesto estable. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes de hidrógeno y/o cualquier

sustituyente adecuado como se describe en el presente documento que cumpla las valencias de los heteroátomos y dé como resultado la formación de un resto estable. La invención no pretende estar limitada de ninguna manera por los sustituyentes ilustrativos descritos en el presente documento.

Los sustituyentes de átomos de carbono ilustrativos incluyen, pero sin limitación, halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_2$, $-N(R^{bb})_3^+X^-$, $-N(OR^{cc})R^{bb}$, -SH, $-SR^{aa}$, $-SSR^{cc}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2H$, -CHO, $-C(OR^{cc})_3$, $-CO_2R^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$, $-SO_2OR^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-S(=O)R^{aa}$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$, $-SC(=O)R^{aa}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$,$-OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-NR^{bb}P(=O)(R^{aa})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, $-NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3^+X^-$, $-P(OR^{cc})_3^+X^-$, $-P(R^{cc})_4$, $-P(OR^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3^+X^-$, $-OP(OR^{cc})_2$, $-OP(OR^{cc})_3^+X^-$, $-OP(R^{cc})_4$, $-OP(OR^{cc})_4$, $-B(R^{aa})_2$, $-B(OR^{cc})_2$, $-BR^{aa}(OR^{cc})$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, heteroalquilo C_{1-10}, heteroalquenilo C_{2-10}, heteroalquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en donde X^- es un contraión; o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, $=NN(R^{bb})_2$, $=NNR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $=NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}$, $=NNR^{bb}S(=O)_2R^{aa}$, $=NR^{bb}$ o $=NOR^{cc}$; cada caso de R^{aa} se selecciona, independientemente, entre alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, heteroalquilo C_{1-10}, heteroalquenilo C_{2-10}, heteroalquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14}, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} están unidos para un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; cada caso de R^{bb} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, -OH, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, -CN, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$, $-C(=O)SR^{cc}$, $-C(=S)SR^{cc}$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$, $-P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, heteroalquilo C_{1-10},

heteroalquenilo C_{2-10}, heteroalquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14}, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} están unidos para un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; en donde X^- es un contraión; cada caso de R^{cc} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, heteroalquilo C_{1-10}, heteroalquenilo C_{2-10}, heteroalquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14}, y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} están unidos para un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo,

heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}; cada caso de R^{dd} se selecciona, independientemente, entre halógeno, -CN, $-NO_2$, $-N_3$, $-SO_2H$, $-SO_3H$, -OH, $-OR^{ee}$, $-ON(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_2$, $-N(R^{ff})_3{}^+X^-$, $-N(OR^{ee})R^{ff}$, -SH, $-SR^{ee}$, $-SSR^{ee}$, $-C(=O)R^{ee}$, $-CO_2H$, $-CO_2R^{ee}$, $-OC(=O)R^{ee}$, $-OCO_2R^{ee}$, $-C(=O)N(R^{ff})_2$, $-OC(=O)N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=O)R^{ee}$, $-NR^{ff}CO_2R^{ee}$, $-NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})_2$, $-C(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})R^{ee}$, $-OC(=NR^{ff})OR^{ee}$, $-C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-OC(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})_2$, $-NR^{ff}SO_2R^{ee}$, $-SO_2N(R^{ff})_2$, $-SO_2R^{ee}$, $-SO_2OR^{ee}$, $-OSO_2R^{ee}$, $-S(=O)R^{ee}$, $-Si(R^{ee})_3$, $-OSi(R^{ee})_3$, $-C(=S)N(R^{ff})_2$, $-C(=O)SR^{ee}$, $-C(=S)SR^{ee}$, $-SC(=S)SR^{ee}$, $-P(=O)(OR^{ee})_2$, $-P(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(R^{ee})_2$, $-OP(=O)(OR^{ee})_2$, alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalquenilo C_{2-6}, heteroalquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10}, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}, o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en donde X^- es un contraión; cada caso de R^{ee} se selecciona, independientemente, entre alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalquenilo C_{2-6}, heteroalquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; cada caso de R^{ff} se selecciona, independientemente, entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalquenilo C_{2-6}, heteroalquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C_{6-10}, y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} están unidos para un anillo

heterociclilo de 3-10 miembros o heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y cada caso de R^{gg} es, independientemente, halógeno, -CN, -NO_2, -N_3, -SO_2H, -SO_3H, -OH, -Oalquilo C_{1-6}, -ON(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(alquilo C_{1-6})$_2$, -N(alquil C_{1-6})$_3^+X^-$, -NH(alquil C_{1-6})2^+ X^-, -NH_2(alquil C_{1-6})$^+X^-$, -$NH_3^+X^-$, -N(Oalquil C_{1-6})(alquilo C_{1-6}), -N(OH)(alquilo C_{1-6}), -NH(OH), -SH, -Salquillo C_{1-6}, -SS(alquilo C_{1-6}), -C(=O)(alquilo C_{1-6}), -CO_2H, -CO_2(alquilo C_{1-6}), -OC(=O)(alquilo C_{1-6}), -OCO_2(alquilo C_{1-6}), -$C(=O)NH_2$, -C(=O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -OC(=O)NH(alquilo C_{1-6}), -NHC(=O)(alquilo C_{1-6}), -N(alquil C_{1-6})C(=O)(alquilo C_{1-6}), -$NHCO_2$(alquilo C_{1-6}), -NHC(=O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -NHC(=O)NH(alquilo C_{1-6}), -$NHC(=O)NH_2$, -C(=NH)O(alquilo C_{1-6}), -OC(=NH)(alquilo C_{1-6}), -OC(=NH)Oalquilo C_{1-6}, -C(=NH)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(=NH)NH(alquilo C_{1-6}), -$C(=NH)NH_2$, -OC(=NH)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -OC(=NH)NH(alquilo C_{1-6}), -$OC(=NH)NH_2$, -NHC(=NH)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -$NHC(=NH)NH_2$, -$NHSO_2$(alquilo C_{1-6}), -SO_2N(alquilo C_{1-6})$_2$, -SO_2NH(alquilo C_{1-6}), -SO_2NH_2, -SO_2(alquilo C_{1-6}), -SO_2O(alquilo C_{1-6}), -OSO_2(alquilo C_{1-6}), -SO(alquilo C_{1-6}), -Si(alquilo C_{1-6})$_3$, -OSi(alquilo C_{1-6})$_3$, -C(=S)N(alquilo C_{1-6})$_2$, -C(=S)NH(alquilo C_{1-6}), -$C(=S)NH_2$, -C(=O)S(alquilo C_{1-6}), -C(=S)Salquilo C_{1-6}, -SC(=S)Salquilo C_{1-6}, -P(=O)(Oalquilo C_{1-6})$_2$, -P(=O)(alquilo C_{1-6})$_2$, -OP(=O)(alquilo C_{1-6})$_2$, -OP(=O)(Oalquilo C_{1-6})$_2$, alquilo C_{1-6}, perhaloalquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, heteroalquilo C_{1-6}, heteroalquenilo C_{2-6}, heteroalquinilo C_{2-6}, carbociclilo C_{3-10}, arilo C_{6-10}, heterociclilo de 3-10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros; o dos sustituyentes R^{gg} geminales se pueden unir para formar =O o =S; en donde X^- es un contraión.

El término "halo" o "halógeno" se refiere a flúor (floro, -F), cloro (cloro, -Cl), bromo (bromo, -Br) o yodo (yodo, -I).

El término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo -OH. El término "hidroxilo sustituido" o "hidroxilo sustituido", por extensión, se refiere a un grupo hidroxilo en donde el átomo de oxígeno directamente unido a la molécula principal está sustituido con un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -OR^{aa}, -$ON(R^{bb})_2$, -$OC(=O)SR^{aa}$, -$OC(=O)R^{aa}$, -OCO_2R^{aa}, -$OC(=O)N(R^{bb})_2$, -$OC(=NR^{bb})R^{aa}$, -$OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, -$OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, -$OS(=O)R^{aa}$, -OSO_2R^{aa}, -$OSi(R^{aa})_3$, -$OP(R^{cc})_2$, -$OP(R^{cc})_3^+X^-$, -$OP(OR^{cc})_2$, -$OP(OR^{cc})_3^+X^-$, -$OP(=O)(R^{aa})_2$, -$OP(=O)(OR^{cc})_2$ y -$OP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en donde X^-, R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento.

El término "amino" se refiere al grupo -NH_2. El término "amino sustituido" por extensión, se refiere a un amino monosustituido, un amino disustituido o un amino trisustituido. En determinadas realizaciones, el "amino sustituido" es un grupo amino monosustituido o un grupo amino disustituido.

La expresión "amino monosustituido" se refiere a un grupo amino en donde el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula principal está sustituido con un hidrógeno y un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre -$NH(R^{bb})$, -$NHC(=O)R^{aa}$, -$NHCO_2R^{aa}$,

-$NHC(=O)N(R^{bb})_2$, -$NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, -$NHSO_2R^{aa}$, -$NHP(=O)(OR^{cc})_2$ y -$NHP(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento, y en donde R^{bb} del grupo -$NH(R^{bb})$ no es hidrógeno.

El término "amino disustituido" se refiere a un grupo amino en donde el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula principal está sustituido con dos grupos distintos de hidrógeno, e

incluye grupos seleccionados entre -$N(R^{bb})^2$, -$NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, -$NR^{bb}CO_2R^{aa}$, -$NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$,

-$NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, -$NR^{bb}SO_2R^{aa}$, -$NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$ y -$NR^{bb}P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento, con la condición de que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula principal no se sustituya por hidrógeno.

La expresión "amino trisustituido" se refiere a un grupo amino en donde el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula principal está sustituido con tres grupos, e incluye grupos seleccionados de -$N(R^{bb})_2$ y -$N(R^{bb})_3{}^+X^-$, en donde R^{bb} y X^- son como se definen en el presente documento.

El término "sulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado entre -$SO_2N(R^{bb})_2$, -SO_2R^{aa} y - SO_2OR^{aa}, en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen en el presente documento.

El término "sulfinilo" se refiere al grupo -$S(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} es como se define en el presente documento.

El término "acilo" se refiere a un grupo que tiene la fórmula general -$C(=O)R^{X1}$, -$C(=O)OR^{X1}$, -$C(=O)$-O-$C(=O)R^{X1}$, -$C(=O)SR^{X1}$, -$C(=O)N(R^{X1})_2$, -$C(=S)R^{X1}$, -$C(=S)N(R^{X1})2$, -$C(=S)O(R^{X1})$, -$C(=S)S(R^{X1})$, -$C(=NR^{X1})R^{X1}$, -$C(=NR^{X1})OR^{X1}$, -$C(=NR^{X1})SR^{X1}$ y -$C(=NR^{X1})N(R^{X1})_2$, en donde R^{X1} es hidrógeno; halógeno; hidroxilo sustituido o no sustituido; tiol sustituido o no sustituido; amino sustituido o no sustituido; acilo sustituido o no sustituido, alifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; heteroalifático cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquenilo cíclico o acíclico, sustituido o no sustituido, ramificado o no ramificado; alquinilo sustituido o no sustituido; arilo sustituido o no sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, heteroalifaticotioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, mono- o di-

alifaticoamino, mono- o di-heteroalifaticoamino, mono- o dialquilamino, mono- o di-heteroalquilamino, mono- o diarilamino, o mono- o diheteroarilamino; o dos grupos R^{X1} tomados en conjunto forman un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros.

Los grupos acilo ilustrativos incluyen aldehídos (-CHO), ácidos carboxílicos (-CO_2H), cetonas, haluros de acilo, ésteres, amidas, iminas, carbonatos, carbamatos y ureas. Los sustituyentes acilo incluyen, pero sin limitación, cualquiera de los sustituyentes descritos en el presente documento, que dan como resultado la formación de un resto estable (p. ej., alifático, alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalifático, heterocíclico, arilo, heteroarilo, acilo, oxo, imino, tiooxo, ciano, isociano, amino, azido, nitro, hidroxilo, tiol, halo, alifaticamino, heteroalifaticoamino, alquilamino, heteroalquilamino, arilamino, heteroarilamino, alquilarilo, arilalquilo, alifaticoxi, heteroalifaticoxi, alquiloxi, heteroalquiloxi, ariloxi, heteroariloxi, tioxi alifático, heteroalifaticotioxi, alquiltioxi, heteroalquiltioxi, ariltioxi, heteroariltioxi, aciloxi y similares, cada uno de los cuales puede o no estar sustituido).

El término "carbonilo" se refiere a un grupo en donde el carbono directamente unido a la molécula principal está hibridado sp^2, y está sustituido por un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, p. ej., un grupo seleccionado entre cetonas (p. ej., -$C(=O)R^{aa}$), ácidos carboxílicos (p. ej., -CO_2H), aldehídos (-CHO), ésteres (p. ej., -CO_2R^{aa}, -$C(=O)SR^{aa}$, -$C(=S)SR^{aa}$), amidas (p. ej., -$C(=O)N(R^{bb})_2$,-$C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, -$C(=S)N(R^{bb})_2$ e iminas (p. ej., -$C(=NR^{bb})R^{aa}$, -$C(=NR^{bb})OR^{aa}$), -$C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen en el presente documento.

El término "oxo" se refiere al grupo =O, y el término "tiooxo" se refiere al grupo =S.

Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o no sustituidos según lo permita la valencia, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomo de nitrógeno ilustrativos incluyen, pero sin limitación, hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -$N(R^{cc})_2$, -CN, -$C(=O)R^{aa}$, -$C(=O)N(R^{cc})_2$, -CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -$C(=NR^{bb})R^{aa}$, -$C(=NR^{cc})OR^{aa}$, -$C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, -$SO_2N(R^{cc})_2$, -SO_2R^{cc}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^{aa}, -$C(=S)N(R^{cc})_2$, -$C(=O)SR^{cc}$, -$C(=S)SR^{cc}$, -$P(=O)(OR^{cc})_2$, -$P(=O)(R^{aa})_2$, -$P(=O)(N(R^{cc})_2)_2$, alquilo C_{1-10}, perhaloalquilo C_{1-10}, alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, heteroalquilo C_{1-10}, heteroalquenilo C_{2-10}, heteroalquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo de N se unen para formar un anillo heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc}, y R^{dd}

son como se definen en el presente documento.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un grupo protector de nitrógeno (también denominado en el presente documento "grupo protector amino"). Los grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc}h, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})$_2$,

-CO_2R^{aa}, -SO_2R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})$_2$, -SO_2N(R^{cc})$_2$, -SO_2R^{cc}, -SO_2OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})$_2$, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C_{1-10} (p. ej., aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo C_{2-10}, alquinilo C_{2-10}, heteroalquilo C_{1-10}, heteroalquenilo C_{2-10}, heteroalquinilo C_{2-10}, carbociclilo C_{3-10}, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C_{6-14} arilo y grupos heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, heteroalquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y heteroarilo están sustituidos independientemente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de nitrógeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.ª edición, John Wiley & Sons, 1999, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

Por ejemplo, los grupos protectores de nitrógeno tales como los grupos amida (p. ej., -C(=O)R^{aa}) incluyen, pero sin limitación, formamida, acetamida, cloroacetamida, tricloroacetamida, trifluoroacetamida, fenilacetamida, 3-fenilpropanamida, picolinamida, 3-piridilcarboxamida, derivado de N-benzoilfenilalanilo, benzamida, p-fenilbenzamida, o-nitrofenilacetamida, o-nitrofenoxiacetamida, acetoacetamida, (N'-ditiobenciloxiacilamin)acetamida, 3-(p-hidroxifenil)propanamida, 3-(o-nitrofenil)propanamida, 2-metil-2-(o-nitrofenoxi)propanamida, 2-metil-2-(o-fenilazofenoxi)propanamida, 4-clorobutanamida, 3-metil-3-nitrobutanamida, onitrocinnamida, derivado de N-acetilmetionina, o-nitrobenzamida y o-(benzoiloximetil)benzamida.

Las grupos protectores de nitrógeno tales como grupos carbamato (p. ej., -C(=O)OR^{aa}) incluyen, pero sin limitación, carbamato de metilo, carbamato de etilo, carbamato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbamato de 9-(2-sulfa)fluorenilmetilo, carbamato de 9-(2,7-dibromo)fluoroenilmetilo, carbamato de 2,7-di-t-butill-[9-(10,10-dioxo-10,10,10,10-tetrahidrotioxantil)]metilo (DBD-Tmoc), carbamato de 4-metoxifenacilo (Phenoc), carbamato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbamato de 2-trimetilsililetilo (Teoc), carbamato de 2-feniletilo (hZ), carbamato de 1-(1-adamantil)-1-metiletilo (Adpoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-haloetilo, carbamato de 1,1-dimetil-2,2-dibromoetilo (DB-t-BOC), carbamato de 1,1-dimetil-2,2,2-tricloroetilo (TCBOC), carbamato de 1-metil-1-(4-bifenilil)etilo (Bpoc), carbamato de 1-(3,5-di-t-butilfenil)-1-

metiletilo (t-Bumeoc), carbamato de 2-(2'- y 4'-piridil)etilo (Pyoc), carbamato de 2-(N,N diciclohexilcarboxamido)etilo, carbamato de t-butilo (BOC o Boc), carbamato de 1-adamantilo (Adoc), carbamato de vinilo (Voc), carbamato de alilo (Alloc), carbamato de 1-isopropilalilo (Ipaoc), carbamato de cinamilo (Coc), carbamato de 4-nitrocinamilo (Noc), carbamato de 8-quinolilo, carbamato de N-hidroxipiperidinilo, carbamato de alquilditio, carbamato de bencilo (Cbz), carbamato de p-metoxibencilo (Moz), carbamato de p-nitrobencilo, carbamato de p-bromobencilo, carbamato de p-clorobencilo, carbamato de 2,4-diclorobencilo, carbamato de 4-metilsulfinilbencilo (Msz), carbamato de 9-antrilmetilo, carbamato de difenilmetilo, carbamato de 2-metiltioetilo, carbamato de 2-metilsulfoniletilo, carbamato de 2-(p-toluenosulfonil)etilo, carbamato de [2-(1,3-ditianil)]metilo (Dmoc), carbamato de 4-metiltiofenilo (Mtpc), carbamato de 2,4-dimetiltiofenilo (Bmpc), carbamato de 2-fosfonioetilo (Peoc), carbamato de 2-trifenilfosfonioisopropilo (Ppoc), carbamato de 1,1-dimetil-2-cianoetilo, carbamato de m-cloro-p-aciloxibencilo, carbamato de p (dihidroxiboril)bencilo, carbamato de 5-benzoisoxazolilmetilo, carbamato de 2-(trifluorometil)-6-cromonilmetilo (Tcroc), carbamato de m-nitrofenilo, carbamato de 3,5-dimetoxibencilo, carbamato de o-nitrobencilo, carbamato de 3,4-dimetoxi-6-nitrobencilo, carbamato de fenil(o-nitrofenil)metilo, carbamato de t-amilo, tiocarbamato de S-bencilo, carbamato de p-cianobencilo, carbamato de ciclobutilo, carbamato de ciclohexilo, carbamato de ciclopentilo, carbamato de ciclopropilmetilo, carbamato de p deciloxibencilo, carbamato de 2,2-dimetoxiacilvinilo, carbamato de o-(N,N-dimetilcarboxamido)bencilo, carbamato de 1,1-dimetil1-3-(N,N-dimetilcarboxamido)propilo, carbamato de 1,1-dimetilpropinilo, carbamato de di(2-piridil)metilo, carbamato de 2-furanilmetilo, carbamato de 2-yodoetilo, carbamato de isoborínico, carbamato de isobutilo, carbamato de isonicotinilo, carbamato de p-(p'-metoxifenilazo)bencilo, carbamato de 1-metilciclobutilo, carbamato de 1-metilciclohexilo, carbamato de 1-metil-1-ciclopropilmetilo, carbamato de 1-metil-1-(3,5-dimetoxifenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-(p-fenilazofenil)etilo, carbamato de 1-metil-1-feniletilo, carbamato de 1-metil-1-(4-piridil)etilo, carbamato de fenilo, carbamato de p (fenilazo)bencilo, carbamato de 2,4,6-tri-t-butilfenilo, carbamato de 4-(trimetilamonio)bencilo y carbamato de 2,4,6-trimetilbencilo.

Los grupos protectores de nitrógeno tales como los grupos sulfonamida (p. ej., $-S(=O)_2R^{aa}$) incluyen, pero sin limitación, p-toluenosulfonamida (Ts), bencenosulfonamida, 2,3,6-trimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Mtr), 2,4,6-trimetoxibencenosulfonamida (Mtb), 2,6-dimetil-4-metoxibencenosulfonamida (Pme), 2,3,5,6-tetrametil-4-metoxibencenosulfonamida (Mte), 4-metoxibencenosulfonamida (Mbs), 2,4,6-trimetilbencenosulfonamida (Mts), 2,6-dimetoxi-4-metilbencenosulfonamida (iMds), 2,2,5,7,8-pentametilcroman-6-sulfonamida (Pmc),

metanosulfonamida (Ms), -trimetilsililetanosulfonamida (SES), 9-antracenosulfonamida, 4-(4',8'-dimetoxinaftilmetil)bencenosulfonamida (DNMBS), bencilsulfonamida, trifluorometilsulfonamida y fenacilsulfonamida.

Otros grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero sin limitación, derivado de fenotiazinil-(10) acilo, derivado de N'-p-toluenosulfonilaminoacilo, derivado de N'-fenilaminotioacilo, derivado de N-benzoilfenilalanilo, derivado de N-acetilmetionina, 4,5-difenil-3-oxazolin-2-ona, N-ftalimida, N-ditiasuccinimida (Dts), N-2,3-difenilmaleimida, N-2,5-dimetilpirrol, aducto de N-1,1,4,4-tetrametildisilizaciclopentano (STABASE), 1,3-dimetil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 1,3-dibencil-1,3,5-triazaciclohexan-2-ona 5-sustituida, 3,5-dinitro-4-piridona 1-sustituida, N-metilamina, N-alilamina, N-[2-(trimetilsilil)etoxi]metilamina (SEM), N-3-acetoxipropilamina, N-(1-isopropil-4-nitro-2-oxo-3-pirolin-3-il)amina, sales de amonio cuaternario, N-bencilamina, N-di(4-metoxifenil)metilamina, N-5-dibenzosuberilamina, N-trifenilmetilamina (Tr), N-[(4-metoxifenil)difenilmetil]amina (MMTr), N-9-fenilfluorenilamina (PhF), N-2,7-dicloro-9-fluorenilmetilenamina, N-ferrocenilmetilamino (Fern), N'-óxido de N-2-picolilamino, N-1,1-dimetiltiometilenamina, N-bencilidenamina, N-p-metoxibencilidenamina, N-difenilmetilenamina, N-[(2-piridil)mesidad1]metilenamina, N-(N',N'-dimetilaminometileno)amina, N,N'-isopropilidendiamina, N-p-nitrobencilidenamina, N-salicilidenoamina, N-5-clorosalicilidenamina, N-(5-cloro-2-hidroxifenil)fenilmetilenamina, N-ciclohexilidenamina, N-(5,5-dimetil-3-oxo-1-ciclohexenil)amina, derivados de N-borano, derivado del ácido N-difenilborínico, N-[fenil(pentaciclocromo (o tungsteno)acil]amina, quelato de N-cobre, quelato de N-cinc, N-nitroamina, N-nitrosoamina, N-óxido de amina, difenilfosfinamida (Dpp), dimetiltiofosfinamida (Mpt), difeniltiofosfinamida (Ppt), fosforamidatos de dialquilo, fosforamidato de dibencilo, fosforamidato de difenilo, bencenosulfenamida, o-nitrobencenosulfenamida (Nps), 2,4-dinitrobencenosulfenamida, pentaclorobencenosulfenamida, 2-nitro-4-metoxibencenosulfenamida, trifenilmetilsulfenamida y 3-nitropiridinasulfenamida (Npys). En determinadas realizaciones, un grupo protector de nitrógeno es bencilo (Bn), *terc*-butoxicarbonilo (Boc), carbobenciloxi (Cbz), 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc), trifluoroacetilo, trifenilmetilo, acetilo (Ac), benzoílo (Bz), p-metoxibencilo (PMB), 3,4-dimetoxibencilo (DMPM), p-metoxifenilo (PMP), 2,2,2-tricloroetoxicarbonilo (Troc), trifenilmetilo (Tr), tosilo (Ts), brosilo (Bs), nosilo (Ns), mesilo (Sra), triflilo (Tf) o dansilo (Ds).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de oxígeno es un grupo protector de oxígeno (también denominado en el presente documento "grupo protector de hidroxilo"). Los grupos protectores de oxígeno incluyen, pero sin limitación, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, -

$C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3{}^+ X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})3^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ y $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en donde X^-, R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de oxígeno son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.ª edición, John Wiley & Sons, 1999, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia.

Los grupos protectores de oxígeno ilustrativos incluyen, pero sin limitación, metilo, metoximetilo (MOM), metiltiometilo (MTM), t-butiltiometilo, (fenildimetilsilil)metoximetilo (SMOM), benciloximetilo (BOM), p-metoxibenciloximetilo (PMBM), (4-metoxifenoxi)metilo (p-AOM), guaiacolmetilo (GOMA), t-butoximetilo, 4-penteniloximetilo (POM), siloximetilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2,2-2-(tricloroetoximetilo), bis(2-cloroetoxi)metilo, 2-(trimetilsilil)etoximetilo (SEMOR), tetrahidropiranilo (THP), 3-bromotetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, 1-metoxiciclohexilo, 4-metoxitetrahidropiranilo (MTHP), 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, S,S-dióxido de 4-metoxitetrahidrotiopiranilo, 1-[(2-cloro-4-metil1)fenil]-4-metoxipiperidin-4-ilo (CTMP), 1,4-dioxan-2-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofuranilo, 2,3,3a,4,5,6,7,7aoctahidro-7,8,8-trimetil-4,7-metanobenzofuran-2-ilo, 1-etoxietilo, 1-(2-cloroetoxi)etilo, 1-metil-1-metoxietilo, 1-metil-1-benciloxietilo, 1-metil-1-benciloxi-2-fluoroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 2-trimetilsililetilo, 2-(fenilselenil)etilo, t-butilo, alilo, p-clorofenilo, p-metoxifenilo, 2,4-dinitrofenilo, bencilo (Bn), p-metoxibencilo, 3,4-dimetoxibencilo, o-nitrobencilo, p-nitrobencilo, p-halobencilo, 2,6-diclorobencilo, p-cianobencilo, p-fenilbencilo, 2-picolilo, 4-picolilo, N-óxido de 3-metil-2-picolilo, difenilmetilo, p,p'-dinitrobencidrilo, 5-dibenzosuberilo, trifenilmetilo, a-naftildifenilmetilo, p-metoxifenildifenilmetilo, di(p-metoxifenil)fenilmetilo, tri(p-metoxifenil)metilo, 4-(4'-bromofenaciloxifenil)difenilmetilo, 4,4',4"-tris(4,5-dicloroftalimidofenil)metilo, 4,4',4"-tris(levulinoiloxifenil)metilo, 4,4',4"-tris(benzoiloxifenil)metilo, 3-(imidazol-1-il)bis(4',4"-dimetoxifenil)metilo, 1,1-bis(4-metoxifenil)-1'-pirenilmetilo, 9-antrilo, 9-(9-fenil)xantenilo, 9-(9-fenil-10-oxo)antrilo, 1,3-benzoditiolan-2-ilo, S,S-dióxido de benzoisotiazolilo, trimetilsililo (TMS), trietilsililo (TES), triisopropilsililo (TIPS), dimetilisopropilsililo (IPDMS), dietilisopropilsililo (DEIPS), dimetiltexilsililo, t-butildimetilsililo (TBDMS), t-butildifenilsililo (TBDPS), tribencilsililo, trip-p-xililsililo, trifenilsililo, difenilmetilsililo (DPMS), t-butilmetoxifenilsililo (TEMPS), formiato, benzoilformiato, acetato, cloroacetato, dicloroacetato, tricloroacetato, trifluoroacetato, metoxiacetato, trifenilmetoxiacetato, fenoxiacetato, p-clorofenoxiacetato, 3-fenilpropionato, 4-oxopentanoato (levulinato), 4,4-(etilenditio)pentanoato (levulinoilditioacetal), pivaloato, adamantino, crotonato, 4-metoxicrotonato, benzoato, p-fenilbenzoato, 2,4,6-trimetilbenzoato (mesitoato),

carbonato de metilo, carbonato de 9-fluorenilmetilo (Fmoc), carbonato de etilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-(trimetilsilil)etilo (TMSEC), carbonato de 2-(fenilsulfonil)etilo (Psec), carbonato de 2-(trifenilfosfonio)etilo (Peoc), carbonato de isobutilo, carbonato de vinilo, carbonato de alilo, carbonato de t-butilo (BOC o Boc), carbonato de p-nitrofenilo, carbonato de bencilo, carbonato de p-metoxibencilo, carbonato de 3,4-dimetoxibencilo, carbonato de o-nitrobencilo, carbonato de p-nitrobencilo, tiocarbonato de S-bencilo, carbonato de 4-etoxi-1-naftilo, ditiocarbonato de metilo, 2-yodobenzoato, 4-azidobutirato, 4-nitro-4-metilpentanoato, o-(dibromometil)benzoato, 2-formilbencenosulfonato, 2-(metiltiometoxi)etilo1,4-(metiltiometoxi)butirato, 2-(metiltiometoximetil)benzoato, 2,6-dicloro-4-metilfenoxiacetato, 2,6-dicloro-4-(1,1,3,3-tetrametilbutill)fenoxiacetato, 2,4-bis(1,1-dimetilpropil)fenoxiacetato, clorodifenilacetato, isobutirato, monosuccinoato, (E)-2-metil-2-butenoato, o-(metoxiacil)benzoato, a-naftoato, nitrato, N,N,N',N'-tetrametilfosforodiamidato de alquilo, N-fenilcarbamato de alquilo, borato, dimetilfosfinotioilo, 2,4-dinitrofenilsulfenato de alquilo, sulfato, metanosulfonato (mesilato), bencilsulfonato y tosilato (Ts). En determinadas realizaciones, un grupo protector de oxígeno es sililo. En determinadas realizaciones, un grupo protector de oxígeno es t-butildifenilsililo (TBDPS), t-butildimetilsililo (TBDMS), triisoproilsililo (TIPS), trifenilsililo (TPS), trietilsililo (TES), trimetilsililo (TMS), triisopropilsiloximetilo (TOM), acetilo (Ac), benzoílo (Bz), carbonato de alilo, carbonato de 2,2,2-tricloroetilo (Troc), carbonato de 2-trimetilsililetilo, metoximetilo (MOM), 1-etoxietilo (EE), 2-metoxi-2-propilo (MOP), 2,2,2-tricloroetoxietilo, 2-metoxietoximetilo (MEM), 2-trimetilsililetoximetilo (SEM), metiltiometilo (MTM), tetrahidropiranilo (THP), tetrahidrofuranilo (THF), p-metoxifenilo (PMP), trifenilmetilo (Tr), metoxitritilo (MMT), dimetoxitritilo (DMT), alilo, p-metoxibencilo (PMB), t-butilo, bencilo (Bn), alilo o pivaloílo (Piv).

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en un átomo de azufre es un grupo protector de azufre (también denominado "grupo protector tiol"). Los grupos protectores del azufre incluyen, pero sin limitación, $-R^{aa}$, $-N(R^{bb})_2$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=O)R^{aa}$, $-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-S(=O)R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-Si(R^{aa})_3$, $-P(R^{cc})_2$, $-P(R^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(OR^{cc})_2$, $-P(OR^{cc})_3{}^+X^-$, $-P(=O)(R^{aa})_2$, $-P(=O)(OR^{cc})_2$ y $-P(=O)(N(R^{bb})_2)_2$, en donde R^{aa}, R^{bb} y R^{cc} son como se definen en el presente documento. Los grupos protectores de azufre son bien conocidos en la técnica e incluyen los descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3.ª edición, John Wiley & Sons, 1999, cuyo contenido se incorpora en el presente documento por referencia. En determinadas realizaciones, un grupo protector de azufre es acetamidometilo, t-Bu, 3-nitro-2-piridinasulfenilo, 2-piridin-sulfenilo o trifenilmetilo.

Un "contraión" tal como se utiliza en el presente documento puede ser un contraión aniónico o un contraión catiónico.

Un "contraión aniónico" es un grupo cargado negativamente asociado con un grupo cargado positivamente para mantener la neutralidad electrónica. Un contraión aniónico puede ser monovalente (es decir, incluir una carga negativa formal). Un contraión aniónico también puede ser multivalente (es decir, incluir más de una carga negativa formal), como divalente o trivalente. Los contraiones aniónicos ilustrativos incluyen iones haluro (p. ej., F^-, Cl^-, Br^-, I^-), NO_3^-, ClO_4^-, OH^-, $H_2PO_4^-$, HCO_3^-, HSO_4^-, iones sulfonato (p. ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, bencenosulfonato, 10-alcanforsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, 5-sulfonato de ácido naftaleno-1-sulfónico, 2-sulfonato de ácido etano-1-sulfónico y similares), iones carboxilato (p. ej., acetato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato, gluconato y similares), BF_4^-, PF_4^-, PF_6^-, AsF_6^-, SbF_6^-, $B[3,5\text{-}(CF_3)_2C_6H_3]_4^-$, $B(C_6F_5)_4^-$, BPh_4^-, $Al(OC(CF_3)_3)_4^-$ e iones carborano (p. ej., $CB_{11}H_{12}^-$ o $(HCB_{11}Me_5Br_6)^-$). Los contraiones aniónicos ilustrativos que pueden ser multivalentes incluyen CO_3^{2-}, HPO_4^{2-}, PO_4^{3-}, $B_4O_7^{2-}$, SO_4^{2-}, $S_2O_3^{2-}$, aniones carboxilato (p. ej., tartrato, citrato, fumarato, maleato, malato, malonato, gluconato, succinato, glutarato, adipato, pimelato, suberato, azelato, sebacato, salicilato, ftalatos, aspartato, glutamato y similares) y carboranos.

Un "contraión catiónico" es un grupo cargado positivamente asociado con un grupo cargado negativamente para mantener la neutralidad electrónica. Un contraión catiónico puede ser monovalente (es decir, incluir una carga positiva formal). Un contraión catiónico también puede ser multivalente (es decir, incluir más de una carga positiva formal), como divalente o trivalente. Los contraiones catiónicos ilustrativos incluyen, por ejemplo, cationes de metales, tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos, así como cationes NH_4^+, NH_3(alquilo $C_{1\text{-}6}$)$^+$, NH_2(alquilo $C_{1\text{-}6}$)$_2^+$, NH (alquilo $C_{1\text{-}6}$)$_3^+$ y N^+(alquilo $C_{1\text{–}6}$)$_4$, en donde el alquilo $C_{1\text{-}6}$puede estar opcionalmente sustituido como se ha explicado anteriormente. Los cationes representativos de metales alcalinos y alcalinotérreos incluyen Li^+, Na^+, K^+, Mg^{2+} y Ca^{2+}, y similares.

Formulación y administración

Otra realización de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención (p. ej., un compuesto de Fórmula (I)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, se formula una composición de la invención para su administración a un paciente que necesita la composición. En algunas realizaciones, una composición de la invención se formula para administración oral, intravenosa, subcutánea, intraperitoneal o dermatológica a

un paciente que la necesite.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" pretende incluir seres humanos y animales. Los sujetos humanos ilustrativos incluyen un paciente humano que tiene un trastorno, p. ej., un trastorno descrito en el presente documento o un sujeto normal. El término "animales" de la invención incluye todos los vertebrados, p. ej., no mamíferos (tales como pollos, anfibios, reptiles) y mamíferos, tales como primates no humanos, animales domesticados y/o útiles para la agricultura, p. ej., ovejas, vaca, cerdo, etc., y animales de compañía (perro, gato, caballo, etc.). En una realización particular, el sujeto es un ser humano, por ejemplo, un varón o una mujer adultos, o un niño o una niña.

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto descrito en el presente documento (p. ej., un compuesto de Fórmula (I)) que es eficaz para tratar un trastorno, o una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad del compuesto que es eficaz, tras la administración de una dosis única o múltiple a un sujeto o a una célula, para curar, aliviar, paliar o mejorar uno o más síntomas de un trastorno.

Como se usa en el presente documento, una cantidad de un compuesto eficaz para prevenir un trastorno, o una "cantidad profilácticamente eficaz" del compuesto se refiere a una cantidad eficaz, tras la administración de una o varias dosis al sujeto, para prevenir o retrasar la aparición o recurrencia de un trastorno o uno o más síntomas del trastorno.

Para la administración a sujetos humanos, la dosis diaria total de los compuestos de Fórmula (I) está normalmente en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 3000 mg dependiendo de la vía de administración. Por ejemplo, la administración oral puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 3000 mg, mientras que una dosis intravenosa solo puede requerir una dosis diaria total de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 300 mg. La dosis diaria total se puede administrar en dosis única o dividida (p. ej., 2, 3, 4, 5 o 6 veces al día en intervalos uniformes o aleatorios) o según sea necesario. La dosis diaria típica puede quedar fuera de los intervalos anteriores según el criterio del médico o prescriptor del medicamento. Aunque estas dosis se basan en un sujeto humano promedio que tiene una masa de aproximadamente 60 kg a 70 kg, el médico podrá determinar la dosis apropiada para un sujeto (p. ej., un bebé) cuya masa esté fuera de este intervalo de peso.

Como se usa en el presente documento, el término "tratar" o "tratamiento" se define como la aplicación o administración de un compuesto, solo o junto con un segundo compuesto, a un sujeto, p. ej., un paciente, o la aplicación o administración del compuesto a un tejido o una célula aislado, p. ej., una estirpe celular, de un

sujeto, p. ej., un paciente, que tenga un trastorno (p. ej., un trastorno como se describe en el presente documento), un síntoma de un trastorno, o una predisposición hacia un trastorno, para curar, cicatrizar, aliviar, mitigar, alterar, remediar, recuperar, mejorar o afectar el trastorno, uno o más síntomas del trastorno o la predisposición hacia el trastorno (p. ej., para prevenir al menos un síntoma del trastorno o para retrasar la aparición de al menos un síntoma del trastorno).

"Farmacéutica o farmacológicamente aceptable" incluye entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas o de otro tipo cuando se administran a un animal o a un ser humano, según corresponda. Para la administración a seres humanos, los preparados deben cumplir las normas de esterilidad, pirogenicidad, seguridad general y pureza, según lo exigen las normas de la Oficina de Productos Biológicos de la FDA.

Como se usa en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin provocar toxicidad, irritación, respuesta alérgica y reacciones similares indebidas, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen bien en la materia. Por ejemplo, S. M. Berge *et al*., describe sales farmacéuticamente aceptables con detalle en *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66, 1–19, cuyas enseñanzas pertinentes se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de esta invención incluyen sales derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados que son compatibles con el tratamiento de pacientes.

Algunos ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables, no tóxicas son las sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos usados en la materia tales como intercambio iónico. Otras sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yodhidrato, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato,

propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares.

En algunas realizaciones, los ácidos inorgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico y sales metálicas ácidas tales como monohidrógeno ortofosfato de sodio e hidrógeno sulfato de potasio. Los ácidos orgánicos ilustrativos que forman sales adecuadas incluyen los ácidos mono-, di- y tricarboxílicos. Son ilustrativos de tales ácidos, por ejemplo, el ácido acético, glicólico, láctico, pirúvico, malónico, succínico, glutárico, fumárico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, maleico, hidroximaleico, benzoico, hidroxibenzoico, fenilacético, cinámico, salicílico, 2-fenoxibenzoico, p-toluenosulfónico y otros ácidos sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido 2-hidroxietanosulfónico. Se pueden formar sales monoácidas o diácidas, y dichas sales pueden existir en forma hidratada, forma solvatada o sustancialmente anhidra. En general, las sales de adición de ácido de estos compuestos son más hidrosolubles y diversos disolventes orgánicos hidrófilos y, en general, presentan puntos de fusión más altos en comparación con sus formas de base libre.

En algunas realizaciones, las sales de adición de ácidos de los compuestos de fórmula I se forman más adecuadamente a partir de ácidos farmacéuticamente aceptables e incluyen, por ejemplo, las formadas con ácidos inorgánicos, p. ej., ácidos clorhídrico, sulfúrico o fosfórico, y ácidos orgánicos, por ejemplo, succínico, maleico, acético o fumárico.

Se pueden utilizar otras sales no farmacéuticamente aceptables, p. ej., oxalatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula I para uso en laboratorio, o para su posterior conversión en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. También se incluyen dentro del alcance de la invención las sales de adición de bases (tales como sales de sodio, potasio y amonio), solvatos e hidratos de compuestos de la invención. La conversión de una sal compuesta determinada en una sal compuesta deseada se logra aplicando técnicas convencionales, como es sabido por un experto en la materia.

Una "sal de adición básica farmacéuticamente aceptable" es cualquier sal de adición de base orgánica o inorgánica no tóxica de los compuestos ácidos representados por la fórmula I, o cualquiera de sus productos intermedios. Las bases inorgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen, pero sin limitación, hidróxidos de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio o bario. Las bases orgánicas ilustrativas que forman sales adecuadas incluyen aminas orgánicas alifáticas, alicíclicas o aromáticas tales como metilamina, trimetilamina y picolina o amoníaco. La selección de la sal apropiada puede ser importante para que una funcionalidad éster, si existe, en otras partes de la molécula no se hidrolice. Los

expertos en la materia conocerán los criterios de selección de la sal apropiada.

Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquil C_{1-4})$_4$. Las sales de metal alcalino o metal alcalinotérreo incluyen sodio, litio, potasio, sales de calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, cationes de amonio no tóxico, amonio cuaternario y amina formados utilizando contraiones como el haluro, hidróxido, carboxilo, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

La expresión "portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un portador, adyuvante o vehículo no tóxico que no destruye la actividad farmacológica del compuesto con el que está formulado y no es tóxico cuando se administra a dosis suficientes para suministrar una cantidad terapéutica del compuesto. Los portadores, adyuvantes o vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden usarse en las composiciones de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina.

Las composiciones de la presente invención pueden administrarse por vía oral, parenteral (incluso subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica), mediante pulverización para inhalación, tópica, rectal, nasal, bucal, vaginal o mediante un depósito implantado. En algunas realizaciones, los compuestos o composiciones proporcionados se pueden administrar por vía intravenosa y/o intraperitoneal.

El término "parenteral" como se usa en el presente documento, incluye las técnicas de inyección o infusión subcutánea, intracutánea, intravenosa, intramuscular, intraocular, intravítrea, intraarticular, intraarterial, intrasinovial, intraesternal, intratecal, intralesional, intrahepática, intraperitoneal intralesional e intracraneal. Preferentemente, las composiciones se administran por vía oral, subcutánea, intraperitoneal o intravenosa.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar por vía oral en cualquier forma farmacéutica oralmente aceptable que incluye, pero sin limitación, cápsulas, comprimidos, suspensiones acuosas,

dispersiones y soluciones. En el caso de comprimidos para uso oral, los vehículos normalmente usados incluyen lactosa y almidón de maíz. Los agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, también se añaden habitualmente. Para administración oral en forma de cápsula, los diluyentes útiles incluyen lactosa y maicena desecada. Cuando se requieran suspensiones y/o emulsiones acuosas para uso oral, el principio activo puede suspenderse o disolverse en una fase oleosa y combinarse con agentes emulsionantes y/o suspensores. Si se desea, también pueden añadirse determinados agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

En algunas realizaciones, una formulación oral está formulada para liberación inmediata o liberación sostenida/retardada.

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte, farmacéuticamente aceptable, como citrato sódico o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes, tales como carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia, c) humectantes tales como glicerol, d) agentes desintegrantes como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio, e) agentes retardantes de la solución tales como parafina, f) aceleradores de la absorción tales como sales de amonio cuaternario, g) agentes humectantes, tales como alcohol acetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes tales como caolín y arcilla bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato de sodio y mezclas de los mismos. En el caso de las cápsulas, los comprimidos y las píldoras, la forma farmacéutica también puede comprender agentes tampón.

Las composiciones adecuadas para administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, pastillas para chupar y píldoras, en donde el principio activo se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábiga, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones sólidas de tipo similar también pueden emplearse como relleno en cápsulas de gelatina blanda y dura utilizando excipientes como la lactosa o el azúcar de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición que libere el (los) principio(s) activo(s)

únicamente, o preferentemente, en cierta parte del tubo intestinal, opcionalmente, de manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Un compuesto de la invención también puede estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes, como se ha señalado anteriormente. En dichas formas farmacéuticas sólidas, el compuesto de la invención se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas farmacéuticas también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para la formación de comprimidos y otros coadyuvantes para la formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina.

Las composiciones para administración oral pueden diseñarse para proteger el principio activo contra la degradación a medida que pasa a través del tubo digestivo, por ejemplo, mediante un recubrimiento exterior de la formulación sobre un comprimido o una cápsula.

En otra realización, un compuesto de la invención se puede proporcionar en una composición de liberación prolongada (o "retardada" o "sostenida"). Esta composición de liberación retardada comprende un compuesto de la invención junto con un componente de liberación retardada. Tal composición permite la liberación dirigida de un compuesto proporcionado en el tubo gastrointestinal inferior, por ejemplo, en el intestino delgado, el intestino grueso, el colon y/o el recto. En determinadas realizaciones, la composición de liberación retardada que comprende un compuesto de la invención comprende además un recubrimiento entérico o dependiente del pH, tal como ftalatos de acetato de celulosa y otros ftalatos (p. ej., acetato ftalato de polivinilo, metacrilatos (Eudragits)). Como alternativa, la composición de liberación retardada proporciona una liberación controlada en el intestino delgado y/o colon mediante la provisión de recubrimientos de metacrilato sensibles al pH, microesferas poliméricas sensibles al pH o polímeros que sufren degradación por hidrólisis. La composición de liberación retardada se puede formular con excipientes o recubrimientos hidrófobos o gelificantes. La administración colónica también puede realizarse mediante recubrimientos que son digeridos por enzimas bacterianas tales como la amilosa o la pectina, mediante polímeros dependientes del pH, mediante tapones de hidrogel que se hinchan con el tiempo (Pulsincap), mediante recubrimientos de hidrogel dependientes del tiempo y/o mediante recubrimientos de ácido acrílico unidos a enlaces azoaromáticos.

En determinadas realizaciones, la composición de liberación retardada de la presente invención comprende hipromelosa, celulosa microcristalina y un lubricante. La mezcla de un compuesto de la invención, la hipromelosa y la celulosa

microcristalina se pueden formular en comprimidos o cápsulas para la administración oral. En determinadas realizaciones, la mezcla se granula y se prensa en comprimidos.

Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se pueden administrar en forma de supositorios para administración rectal. Estos se pueden preparar mezclando el compuesto de la invención con un excipiente no irritante adecuado que sea sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura rectal y, por lo tanto, que se derretirá en el recto y liberará el fármaco. Dichos materiales incluyen manteca de cacao, cera de abejas y polietilenglicoles.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar por vía tópica, especialmente cuando la diana del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente accesibles mediante aplicación tópica, incluyendo enfermedades de los ojos, la piel o el tubo intestinal inferior. Las formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos se preparan fácilmente.

La aplicación tópica para el tubo intestinal inferior se puede realizar en una formulación de supositorio rectal (véase lo anterior) o en una formulación de enema adecuada. También se pueden utilizar parches tópicos transdérmicos.

Para otras aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden formular en una pomada adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores. Los portadores para la administración tópica de compuestos de esta invención incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, vaselina líquida, vaselina blanca, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua, y potenciadores de la penetración. Como alternativa, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la invención se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Como alternativa, la composición farmacéutica se puede formular con una loción o crema adecuada que contenga el compuesto activo suspendido o disuelto en un vehículo con agentes emulsionantes adecuados. En algunas realizaciones, los portadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua. En otras realizaciones, los portadores adecuados incluyen, pero sin limitación, aceite mineral, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua, y potenciadores de la penetración.

Para uso oftálmico, las composiciones farmacéuticamente aceptables de la

invención pueden formularse en forma de suspensiones micronizadas en solución salina estéril isotónica de pH ajustado o, preferentemente, en forma de soluciones en solución salina estéril isotónica con pH ajustado, con o sin un conservante tal como cloruro de benzilalconio. Como alternativa, para usos oftálmicos, las composiciones farmacéuticamente aceptables se pueden formular en una pomada tal como vaselina.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención también se pueden administrar mediante aerosol nasal o por inhalación. Tales composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y se pueden preparar como soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, potenciadores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración oral.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración intravenosa.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticamente aceptables de esta invención se formulan para administración tópica.

La cantidad de compuestos de la presente invención que se pueden combinar con los materiales portadores para producir una composición en una forma farmacéutica única variará dependiendo del hospedador tratado, del modo particular de administración y de la actividad del compuesto empleado. Preferentemente, las composiciones deben formularse de modo que pueda administrarse una dosis de entre 0,01 y 100 mg/kg de peso corporal/día del inhibidor a un paciente que reciba la composición.

También debe entenderse que la dosis específica y la pauta posológica para cualquier paciente en particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el juicio del médico tratante y la gravedad de la enfermedad concreta que se esté tratando. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición también dependerá del compuesto particular en la composición.

Otros portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas de esta invención incluyen, pero sin limitación, intercambiadores iónicos, alúmina, estearato de aluminio, lecitina, sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes (SEDDS), tales como

succinato de d-α-tocoferol polietilenglicol 1000, tensioactivos utilizados en formas farmacéuticas tales como Tweens u otras matrices de administración poliméricas similares, proteínas séricas, tales como seroalbúmina humana, sustancias tamponadoras tales como fosfatos, glicina, ácido sórbico, sorbato potásico, mezclas parciales de glicéridos de ácidos grasos vegetales saturados, agua, sales o electrolitos, tales como sulfato de protamina, hidrogenofosfato disódico, hidrogenofosfato de potasio, cloruro de sodio, sales de cinc, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, polivinilpirrolidona, sustancias a base de celulosa, polietilenglicol, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, ceras, polímeros en bloque de polietileno-polioxipropileno, polietilenglicol y lanolina. Las ciclodextrinas tales como α-, β- y γ-ciclodextrina, o derivados químicamente modificados tales como hidroxialquilciclodextrinas, incluyendo 2- y 3-hidroxipropil-β-ciclodextrinas, u otros derivados solubilizados también pueden utilizarse ventajosamente para mejorar la administración de los compuestos descritos en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se administran preferentemente mediante administración oral o mediante inyección. Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden contener cualquier portador, adyuvante o vehículo convencional no tóxico farmacéuticamente aceptable. En algunos casos, el pH de la formulación puede ajustarse con ácidos, bases o tampones farmacéuticamente aceptables para mejorar la estabilidad del compuesto formulado o su forma de administración.

Las composiciones farmacéuticas pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, por ejemplo, en forma de una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados (tales como, por ejemplo, Tween 80) y agentes suspensores. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están el manitol, agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente, como disolvente o medio de suspensión, se emplean aceites no volátiles, estériles. Para este fin, puede emplearse cualquier aceite blando no volátil, incluidos los monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Los ácidos grasos, tales como el ácido oleico y sus derivados glicéridos son útiles en la preparación de inyectables, al igual que los aceites naturales farmacéuticamente aceptables, como el aceite de oliva o aceite de ricino, en especial en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante alcohólico de cadena

larga, o carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se utilizan habitualmente en la formulación de formas farmacéuticas aceptables, tales como emulsiones o suspensiones. También pueden utilizarse para la formulación otros tensioactivos de uso habitual, como Tweens o Spans y/u otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad similares que se emplean habitualmente en la fabricación de formas farmacéuticas sólidas, líquidas o de otro tipo.

Cuando las composiciones de esta invención comprenden una combinación de un compuesto de las fórmulas descritas en el presente documento y uno o más agentes terapéuticos o profilácticos adicionales, tanto el compuesto como el agente adicional deben estar presentes en niveles de dosificación de entre aproximadamente el 1 y el 100 %, y más preferentemente entre aproximadamente el 5 y el 95 % de la dosis normalmente administrada en una pauta de monoterapia. Los agentes adicionales se pueden administrar por separado, como parte de una pauta multidosis, de los compuestos de esta invención. Como alternativa, el (los) agente(s) adicional(es) pueden ser parte de una forma farmacéutica única, mezclado junto con el compuesto de esta invención en una única composición.

Los compuestos descritos en el presente documento pueden, por ejemplo, administrarse mediante inyección, por vía intravenosa, por vía intraarterial, intraocular, intravítrea, subdérmica, oral, bucal, nasal, transmucosa, tópica, en una preparación oftálmica, o por inhalación, con una dosis que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal o, como alternativa, a una dosis que varía desde aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg/dosis, cada 4 a 120 horas, o según los requerimientos del medicamento en particular. Los métodos del presente documento contemplan la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, o una composición del mismo, para lograr el efecto deseado o declarado. Normalmente, las composiciones farmacéuticas de esta invención se administrarán de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 veces por día o, como alternativa, en forma de una infusión continua. Dicha administración puede usarse como tratamiento crónico o agudo. La cantidad de principio activo que puede combinarse con un material de soporte para producir una única forma farmacéutica variará en función del hospedador tratado y del modo particular de administración. Una preparación típica contendrá de aproximadamente 5 % a aproximadamente 95 % del compuesto activo (p/p). Como alternativa, una preparación puede contener de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 80 % de compuesto activo.

Es posible que se requieran dosis menores o mayores que las mencionadas anteriormente. La dosis específica y las pautas de tratamiento para cualquier

paciente particular dependerán de una variedad de factores, que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, la gravedad y curso de la enfermedad, la afección o síntomas, la disposición del paciente a la enfermedad, la afección o síntomas, y el criterio del médico tratante.

Al mejorar el estado de un paciente, puede administrarse una dosis de mantenimiento de un compuesto, composición o combinación de esta invención, si fuera necesario. Posteriormente, la dosis o la frecuencia de administración, o ambas, se pueden reducir, en función de los síntomas, a un nivel en donde el estado mejorado se conserve cuando los síntomas se han aliviado al nivel deseado. Los pacientes pueden, sin embargo, requerir tratamiento intermitente a largo plazo ante la recurrencia de los síntomas de la enfermedad.

Usos de compuestos y composiciones farmacéuticamente aceptables

Como se usa en el presente documento, por enfermedad, trastorno o afección "mediada por RIPK2" se entiende cualquier enfermedad u otra afección perjudicial en la que RIPK2 desempeñe un papel. Por consiguiente, otra realización de la presente invención se refiere al tratamiento, por ejemplo, la disminución de la gravedad de, un trastorno o una afección mediada por RIPK2. Los trastornos mediados por RIPK2 incluyen trastornos inflamatorios, trastornos autoinmunitarios, enfermedades granulomatosas, trastornos neurodegenerativos y cáncer. A continuación, se exponen en detalle ejemplos específicos de trastornos mediados por RIPK2.

Los compuestos proporcionados por esta invención también son útiles como herramientas, por ejemplo, para estudiar la modulación de RIPK2 en fenómenos biológicos y patológicos, para estudiar el cáncer o para la identificación y/o evaluación comparativa de moduladores de RIPK2. Por consiguiente, en realizaciones particulares, la presente invención proporciona un método para estudiar el efecto de un compuesto descrito en el presente documento, o una sal o composición del mismo, en una muestra, comprendiendo el método poner en contacto una muestra que comprende células en cultivo o RIPK2 con el compuesto, o la sal o composición del mismo; y medir el efecto del compuesto, o sal o composición del mismo, en las células o RIPK2. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento se pueden utilizar como sustancia patrón o de control en ensayos de unión (p. ej., ensayos de unión competitiva) para identificar o evaluar posibles moduladores de RIPK2 o como herramienta de descubrimiento para investigar el papel de la modulación de RIPK2 en ciertos trastornos o afecciones, tales como los descritos en el presente documento, incluyendo trastornos

inflamatorios, trastornos autoinmunitarios y otros trastornos o afecciones mediados por RIPK2.

En una determinada realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula (I) como se describe en el presente documento o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o una composición farmacéutica descrita en el presente documento, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona entre enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

En algunas realizaciones, los compuestos y composiciones descritos en el presente documento son útiles para tratar trastornos inflamatorios en un sujeto que los necesita. Por tanto, en determinadas realizaciones, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno inflamatorio, que comprende la etapa de administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención (p. ej., un compuesto de Fórmula (I)), o una sal o composición farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinados aspectos, la enfermedad inflamatoria puede incluir, pero sin limitación, uveítis, síndrome de fiebre de la enzima conversora de interleucina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus de tipo 2, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión por isquemia-reperfusión en un trasplante de órgano sólido, sepsis, enfermedad hepática, enfermedad alérgica y enfermedad de injerto contra hospedador.

En determinados casos, la enfermedad inflamatoria es una EII. Por ejemplo, la EII se selecciona entre la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, EII de aparición temprana y EII extraintestinal.

Como alternativa, la enfermedad inflamatoria puede incluir, entre otras, artritis reumatoide, artritis inflamatoria, peritonitis, lesión por isquemia-reperfusión en trasplante de riñón, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, diabetes de tipo 2 resistente a la insulina, rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, linfadenopatía plasmocítica idiopática, ateroesclerosis, infarto de miocardio, trombosis, α-sinucleinopatía, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En una realización particular, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria. Por ejemplo, la enfermedad autoinmunitaria puede incluir, pero sin limitación, lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, psoriasis, diabetes mellitus de

tipo 1, síndrome de Goodpasture, síndrome de Guillain-Barre, enfermedad de Hashimoto, enfermedad de Grave, púrpura trombocitopénica inmunitaria y esclerosis múltiple (incluida la EM remitente-recurrente, EM progresiva secundaria, EM primaria progresiva, EM progresiva-recidivante).

En una realización adicional, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad granulomatosa. Por ejemplo, la enfermedad granulomatosa se selecciona entre sarcoidosis, síndrome de Blau, granulomatosis de Wegner, enfermedad de Behcet y enfermedad pulmonar intersticial.

En otra realización, la enfermedad o el trastorno es un trastorno neurodegenerativo. Por ejemplo, el trastorno neurológico se selecciona entre enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/ enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de poliglutamina (polyQ), ictus, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, un trastorno priónico, demencia, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofias espinocerebelosas, lesión cerebral y lesión de la médula espinal.

En otra realización adicional, la enfermedad o el trastorno es cáncer. Por ejemplo, el cáncer se selecciona entre un cáncer hematológico tal como leucemia (p. ej., leucemia mieloide aguda, leucemia mielógena crónica, linfoma (p. ej., linfoma no Hodgkin, linfoma de Hodgkin, linfoma difuso de linfocitos B grandes, mieloma (p. ej., mieloma múltiple), síndrome mielodisplásico, mielofibrosis), cáncer de mama, cáncer cerebral (p. ej., meduloblastoma), cáncer colorrectal, cáncer de esófago, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de estómago, cáncer de huesos, cáncer de ovario, cáncer de útero, cáncer renal, cáncer de hígado y cáncer de pulmón. El cáncer puede ser un cáncer de tejidos blandos, incluyendo, pero sin limitación, un sarcoma seleccionado del grupo que consiste en un fibrosarcoma y un liposarcoma (p. ej., un liposarcoma desdiferenciado y un liposarcoma pleomórfico)

Los compuestos y composiciones descritos en el presente documento también se pueden administrar a células en cultivo, p. ej., *in vitro* o *ex-vivo*, o a un sujeto, p. ej., *in vivo*, para tratar, prevenir y/o diagnosticar una variedad de trastornos, incluyendo los que se describen a continuación.

Los compuestos de esta invención se pueden usar solos o junto con otros agentes terapéuticos. Las combiterapias de acuerdo con la presente invención comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de la invención y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos otro agente terapéuticamente activo (un segundo agente). Por ejemplo, las combiterapias de acuerdo con la presente invención comprenden la administración

de al menos un compuesto de la invención y al menos otro agente terapéuticamente activo a un sujeto que necesita tratamiento para una enfermedad o trastorno determinado, por ejemplo, las enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, cánceres y enfermedades neurodegenerativas que se describen en el presente documento.

Los compuestos de la invención y el otro agente terapéuticamente activo se pueden administrar juntos en una única composición farmacéutica o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede ocurrir simultánea o secuencialmente en cualquier orden. Las cantidades de los compuestos de la invención y otros agentes terapéuticamente activos y los tiempos relativos de administración se pueden seleccionar para lograr el efecto terapéutico combinado deseado. Así, en un aspecto adicional, se proporciona una combinación que comprende un compuesto de la invención junto con uno o más agentes terapéuticamente activos.

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno inflamatorio como se describe en el presente documento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antiinflamatorio y/o un agente anti-TNF.

En una realización particular, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece la enfermedad de Crohn como se describe en el presente documento, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y opcionalmente un agente antiinflamatorio y/o un agente anti-TNF.

En otra realización, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece un trastorno autoinmunitario como se describe en el presente documento, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente autoinmunitario tal como, pero sin limitación, un agente anti-TNF.

Los agentes antiinflamatorios/autoinmunitarios adecuados incluyen ácido 5-aminosalicílico y preparaciones de mesalamina, sulfasalazina, hidroxicloroquina, tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexato, ciclofosfamida, ciclosporina, inhibidores de la calcineurina (ciclosporina, pimecrolimus, tacrolimus), ácido micofenólico (CellCept®), inhibidores de mTOR (temsirolimus, everolimus), inhibidores de JAK (tofacitinib), (Xeljan®)), inhibidores de Syk (fostamatinib), corticoesteroides, particularmente corticoesteroides a dosis bajas (tales como prednisona (Deltasone®) y bundesonida) y productos biológicos antiinflamatorios

como anticuerpos monoclonales anti-IL6R (Actemra® (tocilizumab)), productos biológicos anti-IL6, anti-IL I (anakinra (Kineret®), canakinumab (Ilaris®), rilonacept (Arcalyst®)), productos biológicos anti-IL12 o anti-IL23 (ustekinumab (Stelara®)), productos biológicos anti-IL 17 (secukinumab), anti-CD22 (epratuzumab), agentes antiintegrinas (natalizumab (Tysabri®)), vedolizumab (Entyvio®)), anti-IFNa (sifalimumab), anticuerpos monoclonales anti-CD20 (rituximab (Rituxan®) y ofatumumab (Arzerra®)) y otros agentes, tales como abatacept (Orencia®), anakinra (Kineret®), canakinumab (Ilaris®), rilonacept (Arcalyst®), secukinumab, epratuzumab, sifalimumab y belimumab (Benlysta®), productos biológicos CD4 y otros inhibidores de citocinas o productos biológicos para receptores o interleucinas de linfocitos T o B.

Algunos ejemplos de agentes anti-TNF adecuados incluyen los productos biológicos anti-TNF tales como Enbrel® (etanecerpt), Humira® (adalimumab), Remicade® (infliximab), Cimzia® (certolizumab) y Simponi® (golimumab).

En algunas realizaciones, el segundo agente y el compuesto representado por la Fórmula estructural (I) se administran simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, el segundo agente y el compuesto se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones diferentes. Como alternativa, el compuesto y el agente antiinflamatorio/autoinmunitario adicional se pueden administrar por separado.

En una realización particular, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad neurodegenerativa como se describe en el presente documento, tal como la enfermedad de Parkinson, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales normalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, levodopa, carbodopa o una combinación de los mismos, pramipexol, ropinirol, rotigotina, selegilina, rasagilina, entacapona, tolcapona, benztropina, trihexifenidilo o amantadina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En una realización particular, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto que padece una enfermedad neurodegenerativa como se describe en el presente documento, tal como la enfermedad de Alzheimer, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por la Fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y, opcionalmente, uno o más agentes terapéuticos adicionales normalmente utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer. Dichos agentes terapéuticos adicionales incluyen, pero sin limitación, donepezil, galantamina, memantina, rivastigmina, tratamientos anti-

Abeta (beta amiloide) que incluyen aducanumab, crenezumab, solanezumab y gantenerumab, inhibidores de moléculas pequeñas de BACEl, incluido verubecestat, AZD3293 (LY3314814), elenbecestat (E2609), LY2886721, PF- 05297909, JNJ-54861911, TAK-070, VTP-37948, HPP854, CTS-21166, o tratamientos anti-tau tales como LMTM (leuco-metiltioninio-bis(hidrometanosulfonato)), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En determinadas realizaciones, la invención se refiere a un método para tratar a un sujeto con cáncer que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de un compuesto representado por las Fórmulas (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente antineoplásico. Un "agente antineoplásico" es un compuesto, que cuando se administra en una cantidad eficaz a un sujeto con cáncer, puede lograr, parcial o sustancialmente, uno o más de los siguientes: detener el crecimiento, reducir la extensión de un cáncer (p. ej., reducir el tamaño de un tumor), inhibir la tasa de crecimiento de un cáncer, y mejorar o paliar un síntoma o indicador clínico asociado con un cáncer (tal como componentes de tejido o suero) o aumentar la longevidad del sujeto.

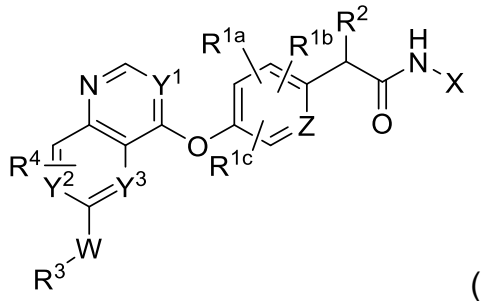
Los agentes antineoplásicos adecuados para usar en los métodos descritos en el presente documento incluyen cualquier agente antineoplásico que haya sido aprobado para el tratamiento del cáncer. En una realización, el agente antineoplásico incluye, aunque sin limitación, un anticuerpo dirigido, un inhibidor de la angiogénesis, un agente alquilante, un antimetabolito, un alcaloide de la vinca, un taxano, una podofilotoxina, un inhibidor de la topoisomerasa, un agente antineoplásico hormonal y otros agentes antineoplásicos.

En una realización, los agentes antineoplásicos que se pueden usar en los métodos descritos en el presente documento incluyen, pero sin limitación, paclitaxel, docetaxel, 5-fluorouracilo, trastuzumab, lapatinib, bevacizumab, letrozol, goserelina, tamoxifeno, cetuximab, panitumumab, gemcitabina, capecitabina, irinotecán, oxaliplatino, carboplatino, cisplatino, doxorrubicina, epirrubicina, ciclofosfamida, metotrexato, vinblastina, vincristina, melfalán, citarabina, etopósido, daunorrubicina, bleomicina, mitomicina y adriamicina y una combinación de los mismos.

En una realización, el agente antineoplásico y el compuesto representado por la Fórmula estructural (I) se administran simultáneamente. Cuando se administran simultáneamente, el agente antineoplásico y el compuesto se pueden administrar en la misma formulación o en formulaciones diferentes. Como alternativa, el compuesto y el agente antineoplásico adicional se pueden administrar por separado en diferentes momentos.

En una primera realización, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula estructural (I):

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, CN y alquilo C_{1-6};

R^2 es H o alquilo C_{1-3};

R^3 se selecciona entre halógeno, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $S(=O)_2R^5$, $S(=O)(=NR^6)(R^7)$, QR^7, $C(=O)NR^8R^9$, $NH(C=O)R^5$, CN, NR^8R^9, $P(=O)R^{8a}R^{9a}$;

R^4 se selecciona entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^5 se selecciona entre $NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^6 se selecciona entre H, CN y alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o

R^6 y R^7 tomados junto con los átomos de nitrógeno y azufre a los que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

Q se selecciona entre O, S, -S(=O)- y -C(=O)-;

R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros, o

R^8 y R^9 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{8a} y R^{9b} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o

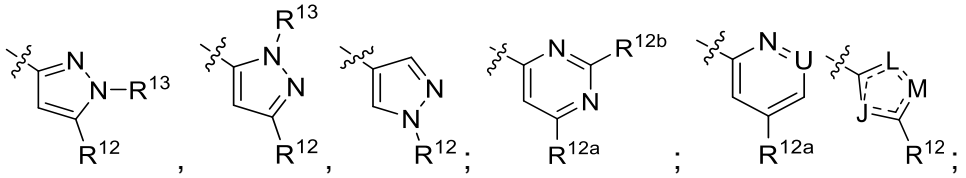
R^{8a} y R^{9a} tomados junto con el átomo de fósforo al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}, o

R^{10} y R^{11} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

W se selecciona entre O, NR^2, O(alquileno C_{1-2}), NH(alquileno C_{1-2}), alquileno C_{1-2}, cicloalquileno C_{3-6} y un enlace;

X es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



Y^1 es CH o N;

Y^2 e Y^3 son cada uno independientemente CR^4 o N;

U es CR^{12b} o N;

Z es CR^{1b} o N;

L, M y J se seleccionan cada uno independientemente entre N, O o S, siempre que dos de L, M y J sean N;

R^{12} se selecciona entre alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{12a} se selecciona entre alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{12b} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6};

y



es un enlace simple o un doble enlace,

en donde cada alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-2}, alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, deuteroalquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-6})-aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, en donde

R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{18a}, R^{20}, R^{20a}, R^{24} y R^{27} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo (C_{1-6}) y halo-alquilo (C_{1-6});

R^{19} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o halo-alquilo (C_{1-6});

R^{21}, R^{22}, R^{25} y R^{26} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3}-alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}) y dialquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}); o

R^{21} y R^{22} o R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados

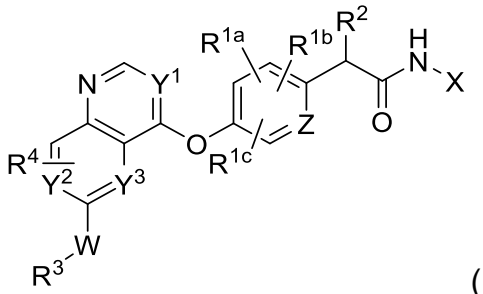
independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, siempre que cuando Y^2 sea CH sustituido con R^4, y R^4 sea alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente,

W-R^3 no sea CN ni alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido; y

siempre que cuando Y^1, Y^2 y Y^3 sean cada uno CH, entonces W-R^3 no sea F.

Por ejemplo, la presente invención se refiere a un compuesto representado por la fórmula estructural (I):

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



(I),

en donde:

R^{1a}, R^{1b} y R^{1c} se seleccionan cada uno independientemente entre H, halógeno, CN y alquilo C_{1-6};

R^2 es H o alquilo C_{1-3};

R^3 se selecciona entre halógeno, heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros, $S(=O)_2R^5$, $S(=O)(=NR^6)(R^7)$, QR^7, $C(=O)NR^8R^9$, $NH(C=O)R^5$, CN, NR^8R^9, $P(=O)R^{8a}R^{9a}$;

R^4 se selecciona entre H, halógeno, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6};

R^5 se selecciona entre $NR^{10}R^{11}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^6 se selecciona entre H, CN y alquilo C_{1-6};

R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-12 miembros o

R^6 y R^7 tomados junto con los átomos de nitrógeno y azufre a los que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

Q se selecciona entre O, S, -S(=O)- y -C(=O)-;

R^8 y R^9 se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 10 miembros, o

R^8 y R^9 tomados junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{8a} y R^{9b} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o

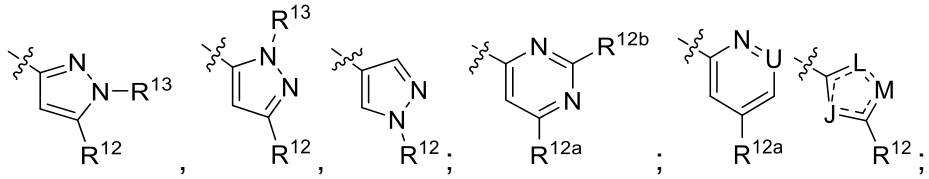
R^{8a} y R^{9a} tomados junto con el átomo de fósforo al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}, o

R^{10} y R^{11} tomados junto con el nitrógeno al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 mieos;

W se selecciona entre O, NR^2, O(alquileno C_{1-2}), NH(alquileno C_{1-2}), alquileno C_{1-2} y un enlace;

X es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



;

Y^1 es CH o N;

Y^2 e Y^3 son cada uno independientemente CR^4 o N;

U es CR^{12b} o N;

Z es CR^{1b} o N;

L, M y J se seleccionan cada uno independientemente entre N, O o S, siempre que dos de L, M y J sean N;

R^{12} se selecciona entre alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{12a} se selecciona entre alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente y heterociclilo de 4 a 10 miembros;

R^{12b} y R^{13} son cada uno independientemente H o alquilo C_{1-6}; y

 es un enlace simple o un doble enlace,

en donde cada alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-3}, alquileno C_{1-2}, alquilo C_{3-6}, cicloalquilo C_{3-6}, alcoxi C_{1-6}, carbociclilo C_{5-12} bicíclico con puente, heteroarilo de 5-12 miembros y heterociclilo de 4 a 10 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, en donde

R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{18a}, R^{20}, R^{20a}, R^{24} y R^{27} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo (C_{1-6}) y halo-alquilo (C_{1-6});

R^{19} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o halo-alquilo (C_{1-6});

R^{21}, R^{22}, R^{25} y R^{26} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3}-alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}) y dialquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}); o

R^{21} y R^{22} o R^{25} y R^{26}, junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, siempre que cuando Y^2 sea CH sustituido con R^4, y R^4 sea alcoxi C_{1-6} sustituido opcionalmente,

W-R^3 no sea CN ni alcoxi C_{1-6} opcionalmente sustituido; y con la condición de que, cuando Y^1, Y^2 y Y^3 sean cada uno CH, entonces W-R^3 no sea F.

En un primer aspecto de la primera realización, R^3 se selecciona entre heterociclilo de 4 a 10 miembros, heteroarilo de 5-10 miembros, $S(=O)_2R^5$, $-S(=O)(=NR^6)(R^7)$ y $C(=O)NR^8R^9$. Por ejemplo, R^3 se selecciona entre heterociclilo de 4 a 10 miembros, $S(=O)_2R^5$ y $C(=O)NR^8R^9$.

En un segundo aspecto de la primera realización, W se selecciona entre NH, N(alquileno C_{1-2}), O(alquileno C_{1-2}) y alquileno C_{1-2}. Por ejemplo, W es O. Como alternativa, W es un enlace. Como otra alternativa más, W es un cicloalquileno C_{3-6}. El resto de las características y características ilustrativas del segundo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto al primer aspecto de la primera realización.

En un tercer aspecto de la primera realización, R^3 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi

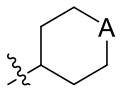
(C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, en donde

R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{18a}, R^{20}, R^{20a}, R^{24} y R^{27} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo (C_{1-6}) y halo-alquilo (C_{1-6});

R^{19} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o halo-alquilo (C_{1-6});

R^{21}, R^{22}, R^{25} y R^{26} se seleccionan cada uno independientemente entre H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3}-alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}) y dialquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}); o

R^{21} y R^{22} o R^{25} y R^{26}**,** junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros. Por ejemplo, R^3 es un heterociclilo de 4 a 6 miembros no sustituido. Como alternativa, R^3 es heterociclilo de 4 a 6 miembros sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, heterociclilo de 4 a 10 miembros y alquilo C_{1-6}. Por ejemplo, R^3 está sustituido con oxo. En algunas realizaciones, R^3 es un heterociclilo saturado de 4 a 6 miembros. Por ejemplo, R^3 es un resto representado por la fórmula estructural 

, en donde:

A es O o NR^{28}; y

R^{28} se selecciona entre H, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 6 miembros,

en donde cada alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-6} y heterociclilo de 4 a 6 miembros está opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12},

heterociclilo de 4 a 8 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros, en donde

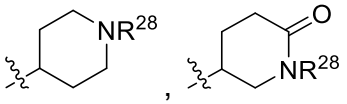
R^{14}, R^{15}, R^{18}, R^{18a}, R^{20}, R^{20a}, R^{24} y R^{27} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6};

R^{16} y R^{17} se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo C_{1-6}, hidroxi-alquilo (C_{1-6}) y halo-alquilo (C_{1-6});

R^{19} y R^{23} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6} o halo-alquilo (C_{1-6});

R^{21}, R^{22}, R^{25} y R^{26} son cada uno independientemente H, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-3}-alquilo (C_{1-6}), hidroxialquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}) y dialquil (C_{1-3})amino-alquilo (C_{1-6}); o

R^{21} y R^{22} o R^{25} y R^{26}**,** junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de 3-8 miembros opcionalmente sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, oxo, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros. En algunas realizaciones, R^3 es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



, en donde R^{28} es H o alquilo C_{1-3}.

El resto de las características y características ilustrativas del tercer aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al segundo aspecto de la primera realización.

En un cuarto aspecto de la primera realización, R^3 es $S(=O)_2R^5$. Por ejemplo, R^5 es alquilo C_{1-6}, tal como alquilo C_{1-3}. R^5 puede ser metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. Como alternativa, R^5 es cicloalquilo C_{3-6}, tal como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En algunas realizaciones, R^5 es heterociclilo de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R^5 es $NR^{10}R^{11}$. Por ejemplo, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente alquilo C_{1-6}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. Como alternativa, R^{10} es H y R^{11} es alquilo C_{1-6}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. Como otra alternativa más, R^{10} y R^{11} son cada uno H. El resto de las características y características ilustrativas del cuarto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a tercero de la primera realización.

En un quinto aspecto de la primera realización, R^3 es $(R^7)S(=O)(NR^6)$. Por

ejemplo, R^7 es alquilo C_{1-6}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo, o cicloalquilo C_{3-6}, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. Como alternativa, R^6 y R^7 tomados junto con los átomos de nitrógeno y azufre a los que están unidos forman un heterociclilo de 4 a 10 miembros. El resto de las características y características ilustrativas del quinto aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al cuarto aspecto de la primera realización.

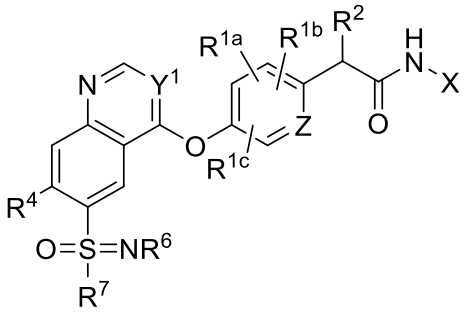
En un sexto aspecto de la primera realización, R^3 es $C(=O)NR^8R^9$. Por ejemplo, R^8 es H y R^9 es alquilo C_{1-3}, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. Como alternativa, R^8 y R^9 son cada uno independientemente alquilo C_{1-3}, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. Como otra alternativa más, R^8 y R^9 son H. El resto de las características y características ilustrativas del sexto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a quinto de la primera realización.

En un séptimo aspecto de la primera realización, R^3 se selecciona entre QR^7, $NH(C=O)R^5$, CN y NR^8R^9. Por ejemplo, R^3 es QR^7. Por ejemplo, R^7 es alquilo C_{1-6}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. Como alternativa, Q es O. Como otra alternativa más, Q es S. En algunas realizaciones, Q es -C(=O)-. El resto de las características y características ilustrativas del séptimo aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al sexto aspecto de la primera realización.

En un octavo aspecto de la primera realización, R^3 es halógeno. Por ejemplo, R^3 es Cl. Como alternativa, R^3 es F. El resto de las características y características ilustrativas del octavo aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al séptimo aspecto de la primera realización.

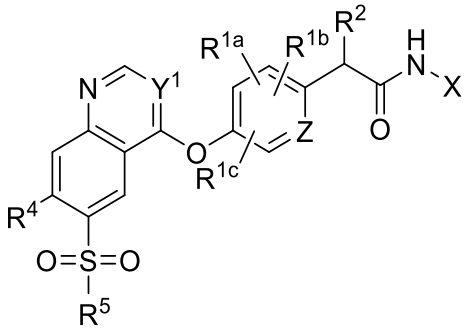
En un noveno aspecto de la primera realización, R^3 es $P(=O)R^{8a}R^{9a}$. Por ejemplo, R^{8a} y R^{9b} son cada uno independientemente alquilo C_{1-3}, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. En algunas realizaciones, R^{8a} y R^{9b} son cada uno metilo o etilo. Como alternativa, R^{8a} y R^{9a} tomados junto con el átomo de fósforo al que están unidos forman heterociclilo de 4 a 10 miembros.

En un noveno aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ia):



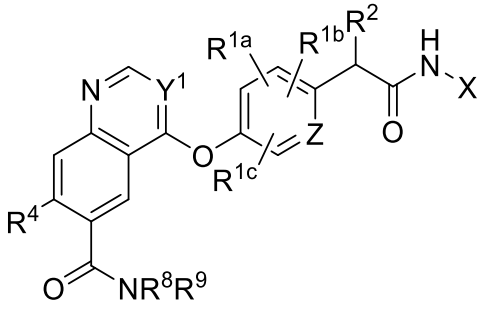
(Ia). El resto de las características y características ilustrativas del noveno aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al octavo aspecto de la primera realización.

En un décimo aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ib):



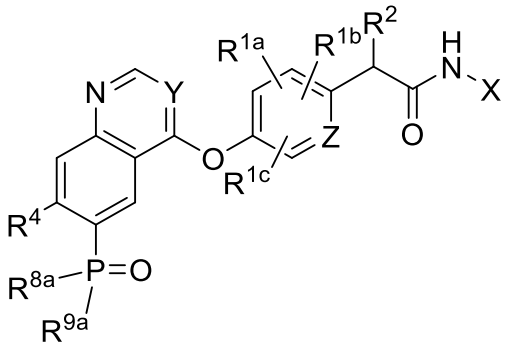
(Ib). El resto de las características y características ilustrativas del décimo aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al noveno aspecto de la primera realización.

En un undécimo aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ic):



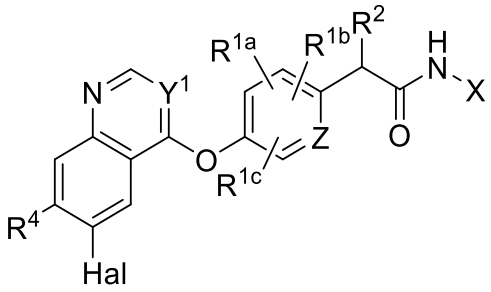
(Ic). El resto de las características y características ilustrativas del undécimo aspecto es como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a noveno a décimo de la primera realización.

En un duodécimo aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Id):



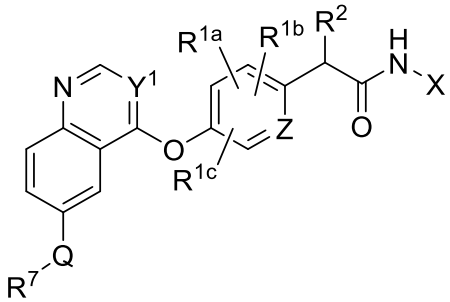
(Id). El resto de las características y características ilustrativas del duodécimo aspecto son como se han descrito anteriormente con respecto del primer al undécimo aspecto de la primera realización.

En un decimotercer aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (es decir):



(Ie). El resto de las características y características ilustrativas del decimotercer aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a duodécimo de la primera realización.

En un decimocuarto aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Si):

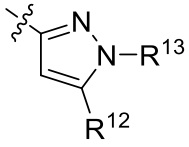


(If). El resto de las características y características ilustrativas del decimocuarto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a decimotercero de la primera realización.

En un decimoquinto aspecto de la primera realización, R^4 es H. El resto de las características y características ilustrativas del decimoquinto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a decimocuarto de la primera realización.

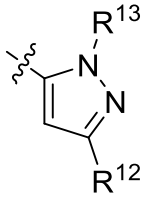
En un decimosexto aspecto de la primera realización, R^4 es alcoxi C_{1-6}, tal como alcoxi C_{1-4}. Por ejemplo, R^4 es metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi o *terc*-butoxi, tal como metoxi. El resto de las características y características ilustrativas del decimosexto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a decimoquinto de la primera realización.

En un decimoséptimo aspecto de la primera realización, X es un resto representado por la siguiente fórmula estructural:



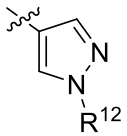
. Por ejemplo, R.^{13} es H. Como alternativa, R^{13} es alquilo C_{1-6}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. El resto de las características y características ilustrativas del decimoséptimo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a decimosexto de la primera realización.

En un decimoctavo aspecto de la primera realización, X es un resto representado por la siguiente fórmula estructural:



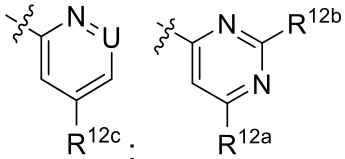
. Por ejemplo, R.^{13} es H. Como alternativa, R^{13} es alquilo C_{1-6}, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. El resto de las características y características ilustrativas del decimoctavo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto al decimoséptimo aspecto de la primera realización.

En un decimonoveno aspecto de la primera realización, X es un resto representado por la siguiente fórmula estructural:

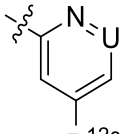
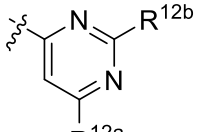
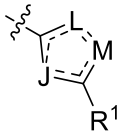


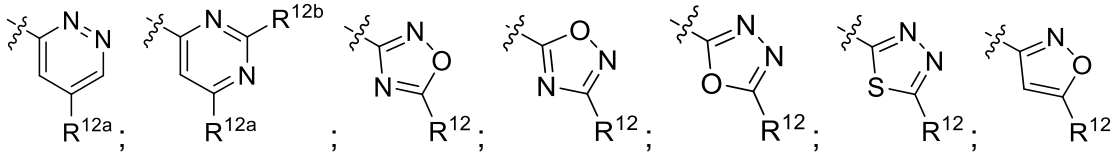
. El resto de las características y características ilustrativas del decimonoveno aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a decimoctavo de la primera realización.

En un vigésimo aspecto de la primera realización, X es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



; ; . Por ejemplo, X es un resto representado

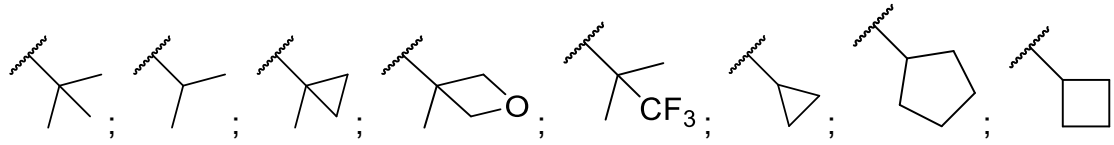
por la fórmula estructural  . Como alternativa, X es un resto representado por la fórmula estructural  . En algunas realizaciones, X es un resto representado por la fórmula estructural  . En algunas realizaciones, X es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:

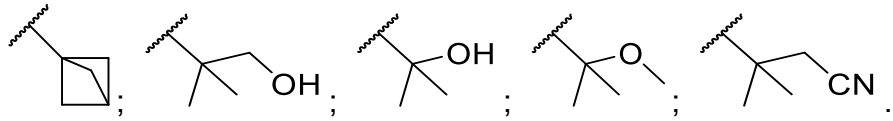


. El resto de las características y características ilustrativas del vigésimo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a decimonoveno de la primera realización.

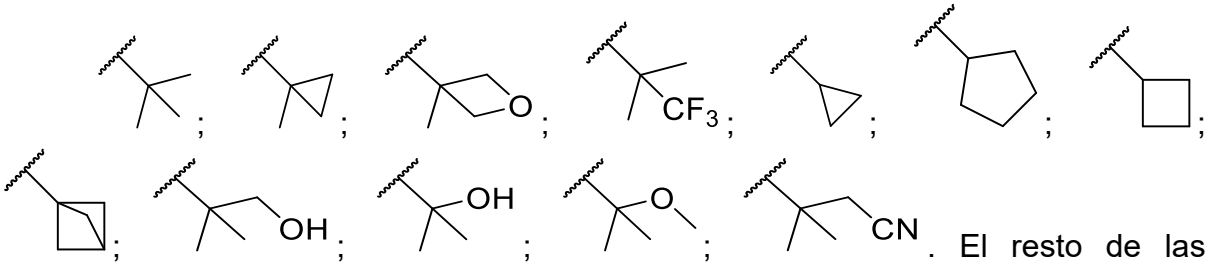
En un vigésimo primer aspecto de la primera realización, R^{12} es alquilo C_{3-6} opcionalmente sustituido, tal como propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo. Por ejemplo, R^{12} es propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo. En algunas realizaciones, R^{12} es *terc*-butilo. En algunas realizaciones, R^{12} es *terc*-butilo no sustituido. En algunas realizaciones, R^{12} es un isopropilo sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre deuterio, CF_3, F, Cl, Br, CN, OR^{14}, SR^{15}, $NR^{16}R^{17}$, $S(O)R^{18}$, $S(O)_2R^{18a}$, $NR^{19}S(=O)R^{20}$, $C(=O)OR^{20a}$, $C(=O)NR^{21}R^{22}$, $NR^{23}C(=O)R^{24}$, $C(=S)NR^{25}R^{26}$, $C(=O)R^{27}$, alquilo C_{1-6}, cicloalquilo C_{3-8}, alquenilo C_{2-6}, haloalquilo (C_{1-6}), alquilsulfonilaminoalquilo C_{1-3}, hidroxialquilo (C_{1-6}), aminoalquilo (C_{1-6}), cianoalquilo (C_{1-6}), alquil (C_{1-3})-carbonilamino-alquilo(C_{1-6}), alcoxi C_{1-3}, halo-alcoxi (C_{1-3}), alcoxi C_{1-6}-alquilo (C_{1-3}), arilo C_{6-12}, heterociclilo de 4 a 10 miembros y heteroarilo de 5 a 12 miembros. El resto de las características y características ilustrativas del vigésimo primer aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo de la primera realización.

En un vigésimo segundo aspecto de la primera realización, R^{12} es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:





. Por ejemplo, R^{12} es un resto representado por una de las siguientes fórmulas estructurales:



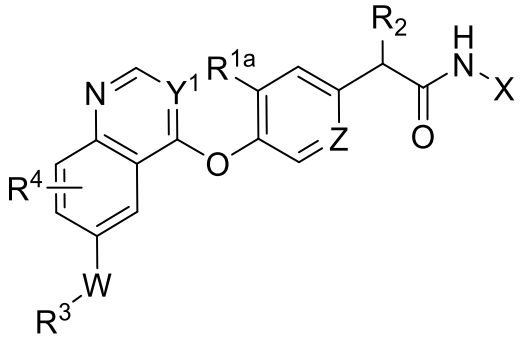
. El resto de las características y características ilustrativas del vigésimo segundo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo primero de la primera realización.

En un vigésimo tercer aspecto de la primera realización, R^{1a} es halógeno o un alquilo C_{1-3}. Por ejemplo, R^{1a} es alquilo C_{1-3}, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. Como alternativa, R^{1a} es halógeno. En algunas realizaciones, R^{1a} se selecciona entre H, F, Cl, CH_3, CHF_2, CF_3 y CD_3. Por ejemplo, R^{1a} se selecciona entre F, CH_3 y CHF_2. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo tercer aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo segundo de la primera realización.

En un vigésimo cuarto aspecto de la primera realización, R^{1b} es halógeno o un alquilo C_{1-3}. Por ejemplo, R^{1b} es alquilo C_{1-3}, tal como metilo, etilo, propilo o isopropilo. Como alternativa, R^{1b} es halógeno. En algunas realizaciones, R^{1b} se selecciona entre H, F, Cl, CH_3, CHF_2, CF_3 y CD_3. Por ejemplo, R^{1b} se selecciona entre F, CH_3 y CHF_2. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo cuarto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo tercero de la primera realización.

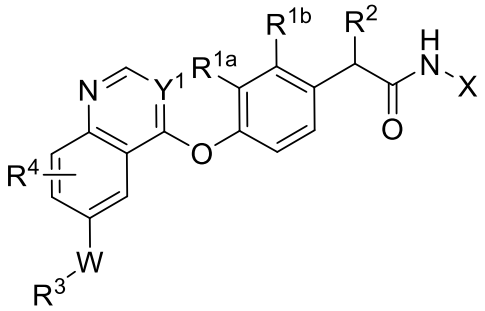
En un vigésimo quinto aspecto de la primera realización, R^{1c} es H o halógeno. Por ejemplo, R^{1c} es H. Como alternativa, R^{1c} halógeno. Por ejemplo, R^{1c} es F. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo quinto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo cuarto de la primera realización.

En un vigésimo quinto aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ig):

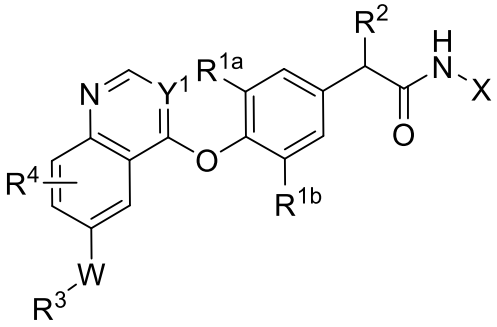


(Ig). El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo quinto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo cuarto de la primera realización.

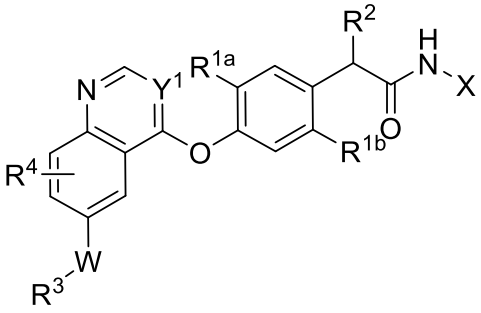
En un vigésimo séptimo aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ih), (Ii) o (Ij):



(Ih),



(Ii),



(Ij).

Por ejemplo, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ih). Como alternativa, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ii). Como otra alternativa más, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ij). El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo séptimo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los

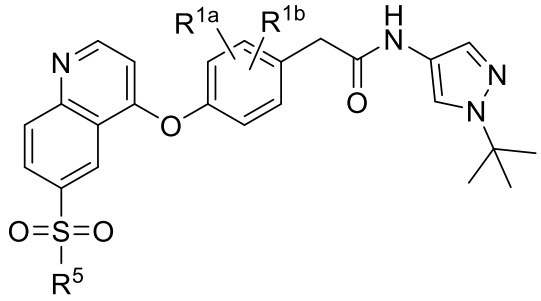
aspectos primero a vigésimo sexto de la primera realización.

En un vigésimo octavo aspecto de la primera realización, Y^1 es CH. Como alternativa, Y^1 es N. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo octavo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo séptimo de la primera realización.

En un vigésimo noveno aspecto de la primera realización, Z es CH. Como alternativa, Z es N. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del vigésimo noveno aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo octavo de la primera realización.

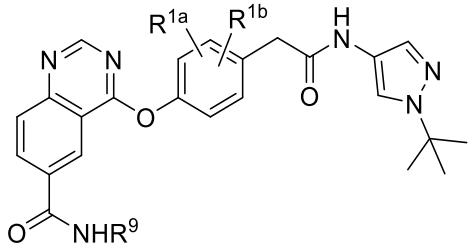
En un trigésimo aspecto de la primera realización, R^2 es H. Como alternativa, R^2 es alquilo C_{1-3}. Por ejemplo, R^2 es metilo, etilo, propilo o isopropilo. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del trigésimo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a vigésimo noveno de la primera realización.

En un trigésimo primer aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Ik):



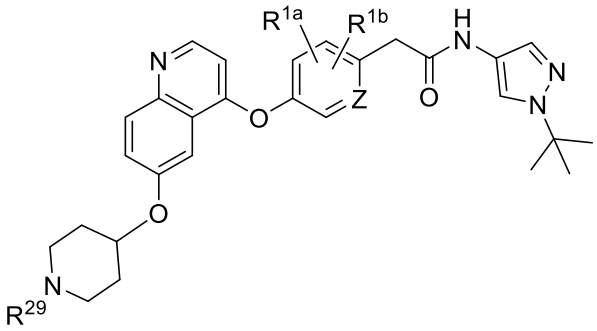
(Ik), en donde R^5 es alquilo C_{1-3}. Por ejemplo, R^5 es metilo, etilo, propilo o isopropilo. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del trigésimo primer aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a trigésimo de la primera realización.

En un trigésimo segundo aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Il):



(Il), en donde R^9 es alquilo C_{1-3}. Por ejemplo, R^9 es metilo, etilo, propilo o isopropilo. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del trigésimo segundo aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a trigésimo de la primera realización.

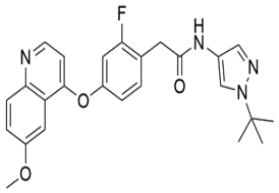
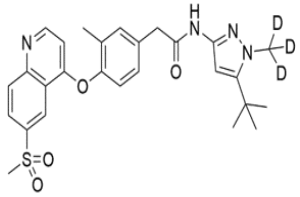
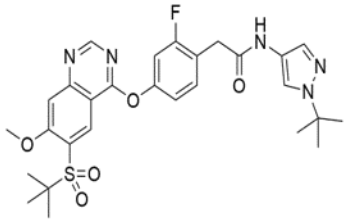
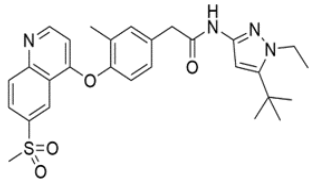
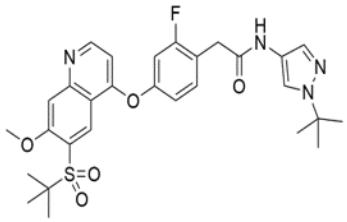
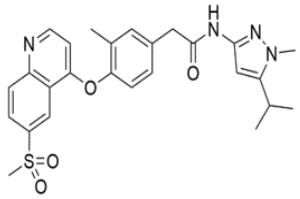
En un trigésimo tercer aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (Im):

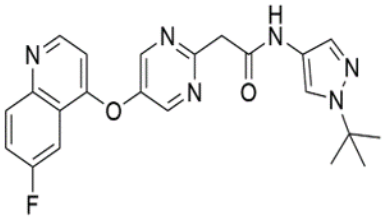
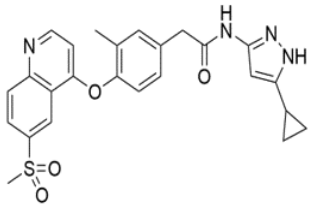
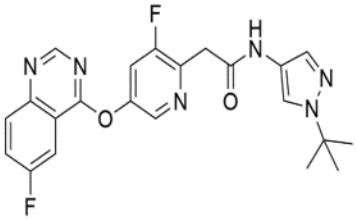
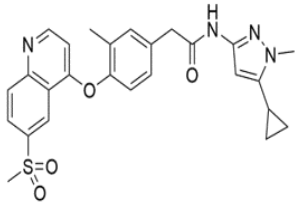
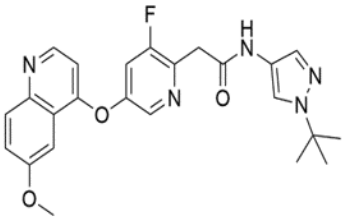
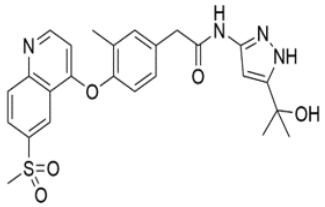
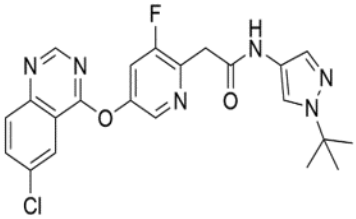
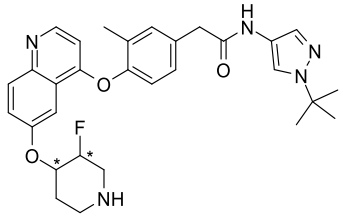
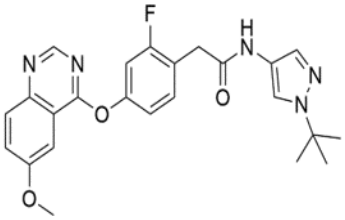
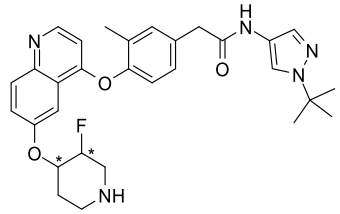
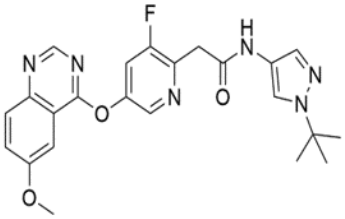
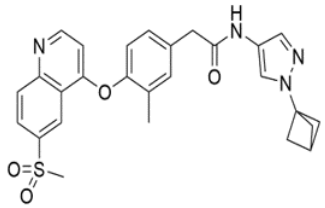


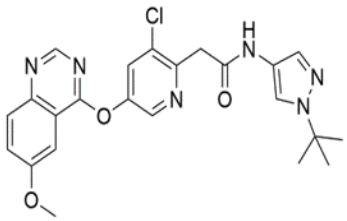
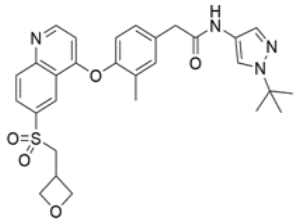
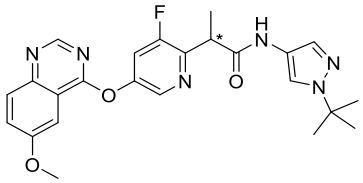
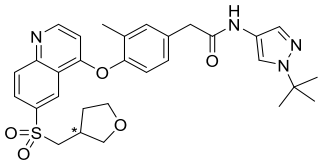
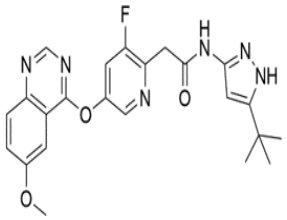
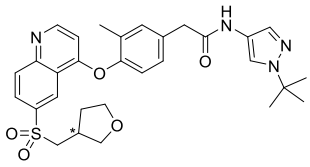
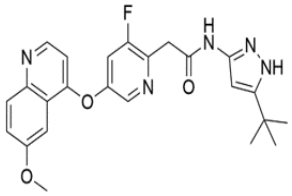
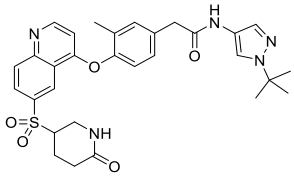
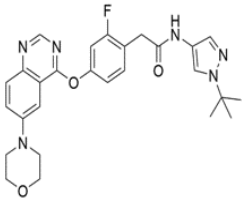
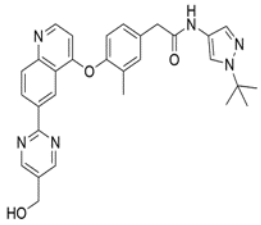
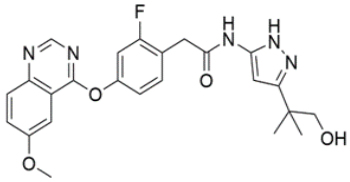
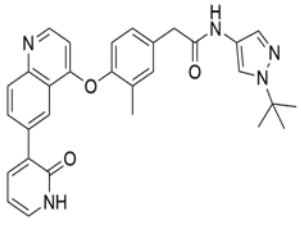
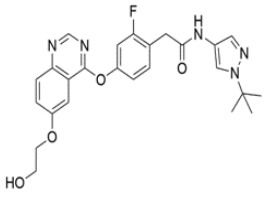
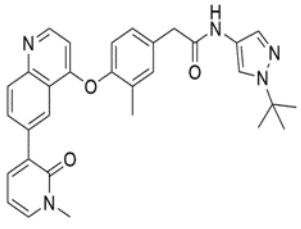
(Im), en donde R^{29} es alquilo C_{1-3}. Por ejemplo, R^{29} es metilo, etilo, propilo o isopropilo. El resto de los valores y valores ilustrativos de las variables del trigésimo tercer aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a trigésimo de la primera realización.

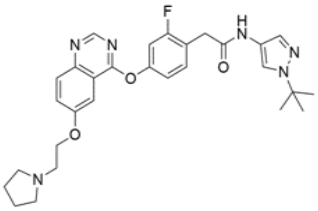
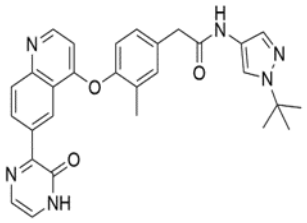
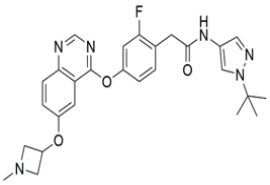
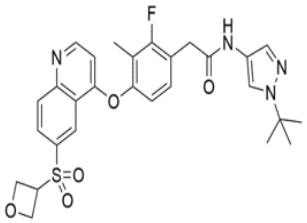
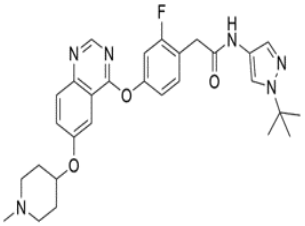
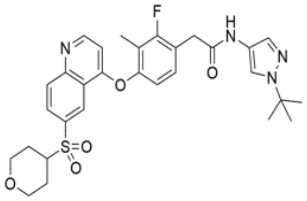
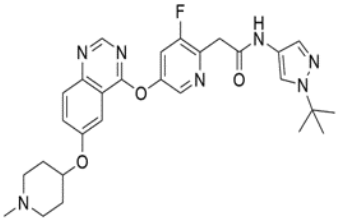
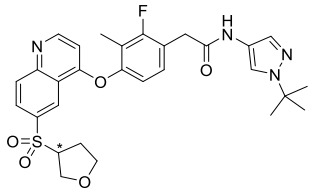
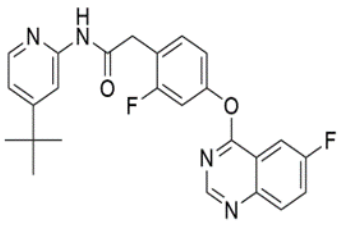
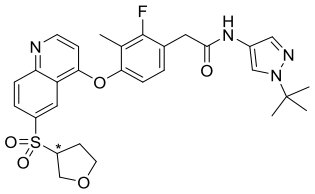
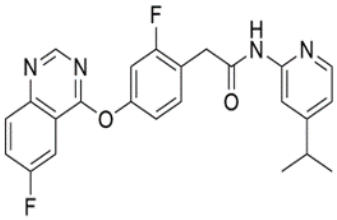
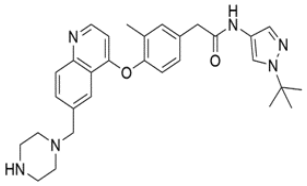
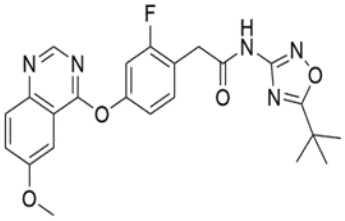
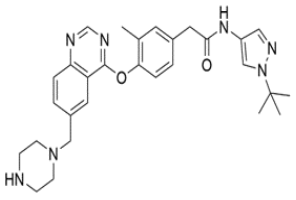
En un trigésimo cuarto aspecto de la primera realización, el compuesto se selecciona entre los compuestos de la tabla 1.

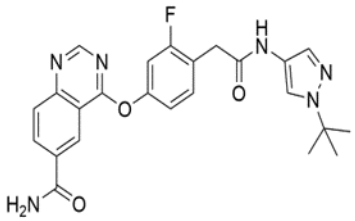
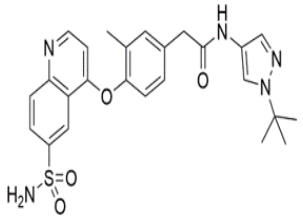
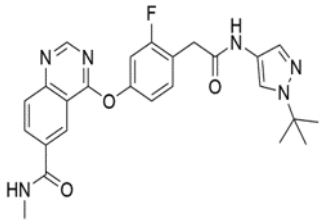
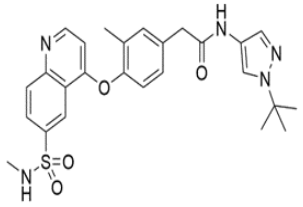
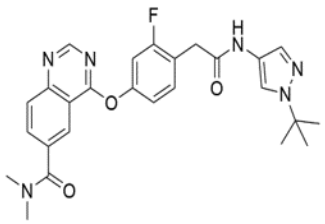
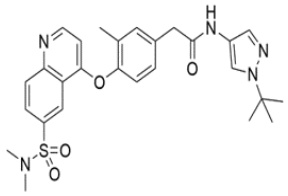
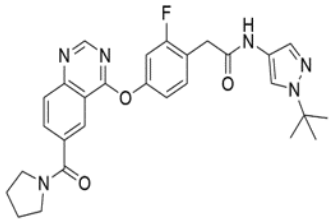
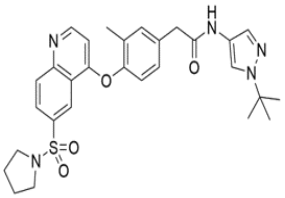
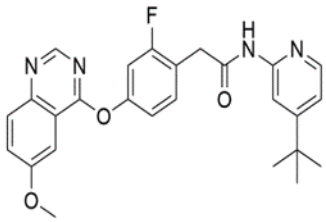
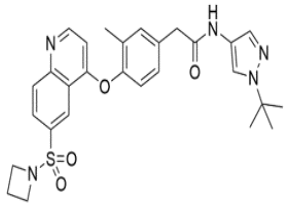
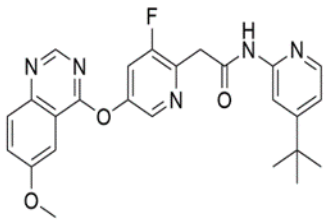
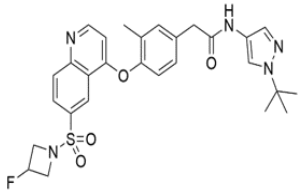
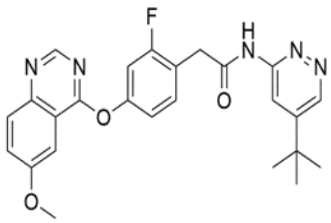
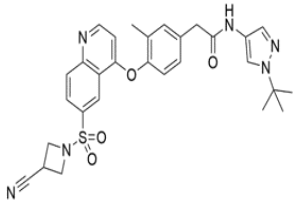
Tabla 1.

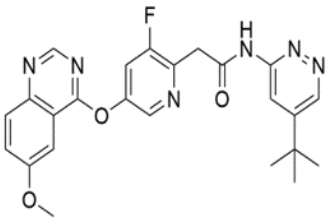
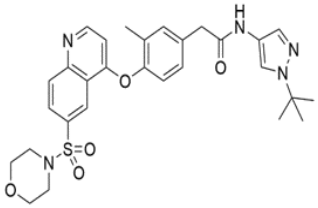
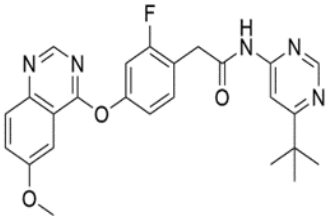
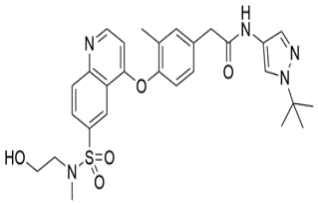
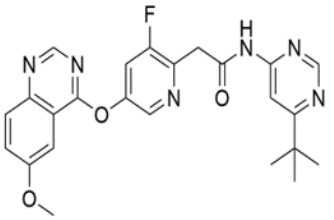
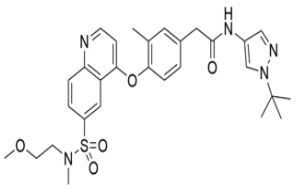
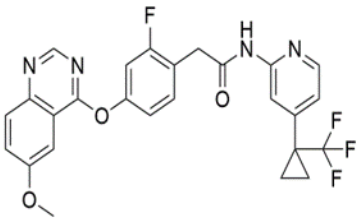
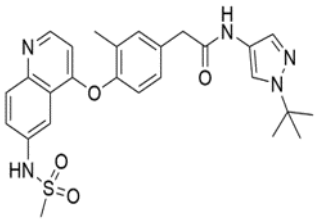
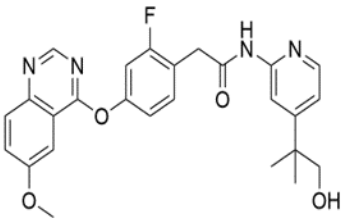
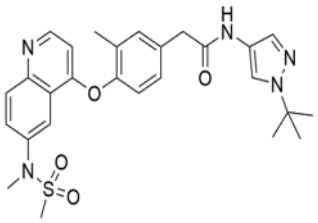
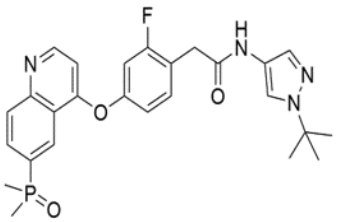
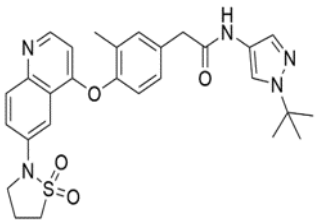
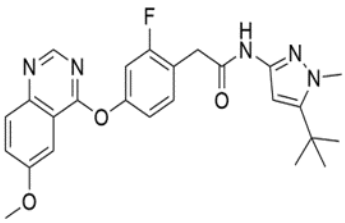
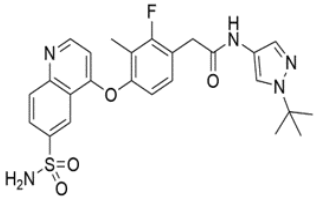
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
1		231	
2		232	
3		233	

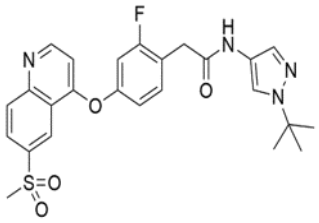
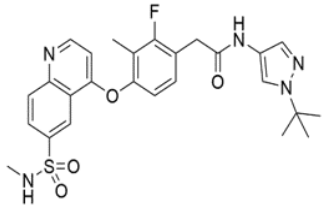
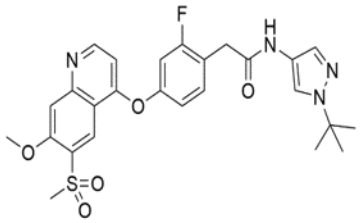
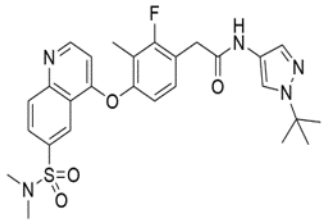
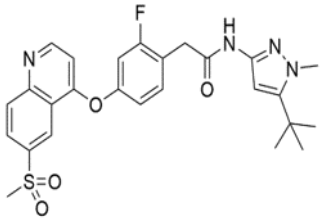
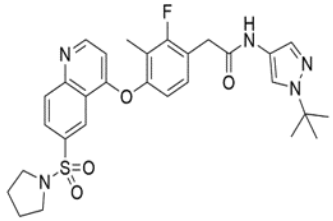
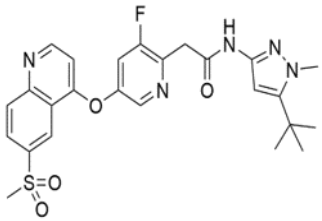
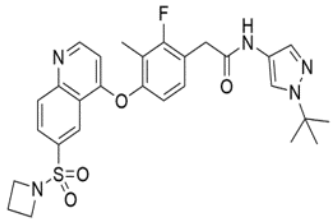
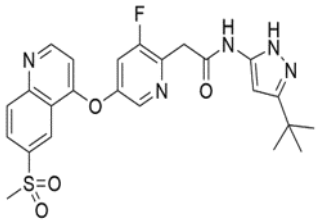
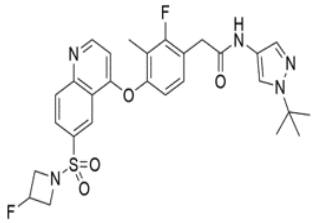
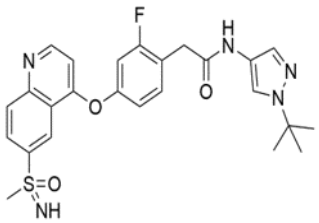
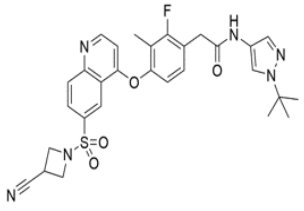
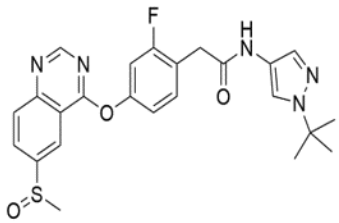
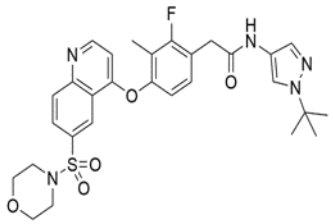
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
4		234	
5		235	
6		236	
7		237	 mezcla racémica de isómeros *trans*
8		238	 mezcla racémica de isómeros *cis*
9		239	

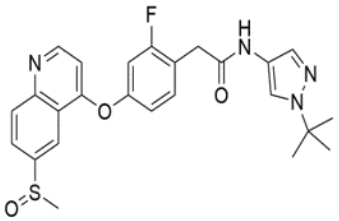
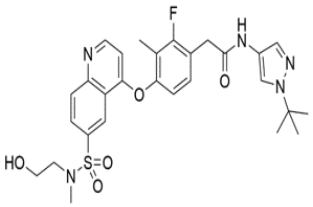
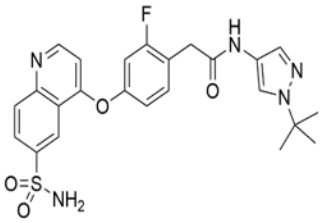
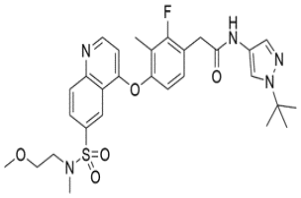
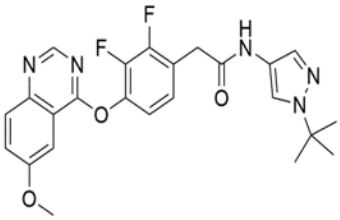
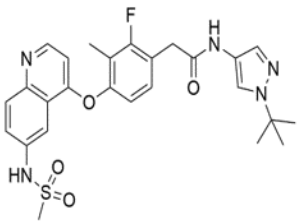
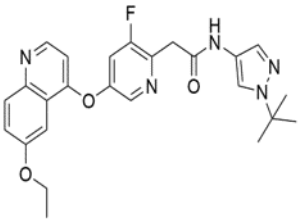
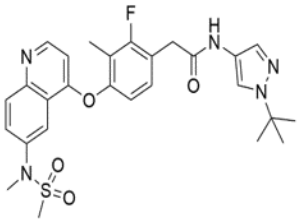
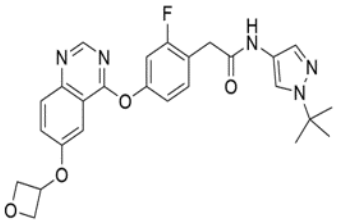
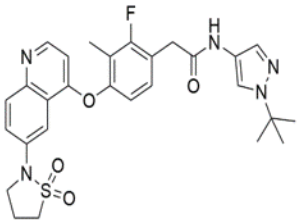
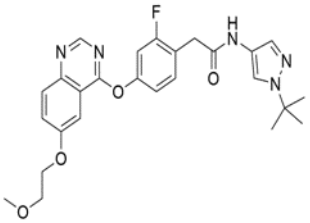
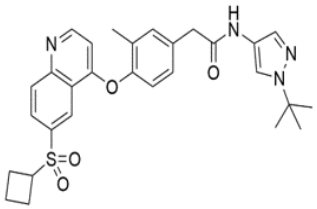
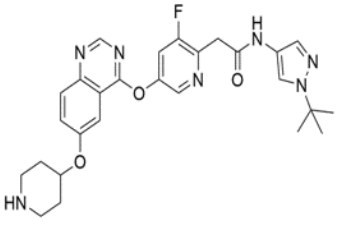
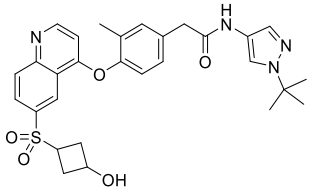
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
10		240	
11	 enantiómero 1	241	 enantiómero 1
12		242	 enantiómero 2
13		243	
14		244	
15		245	
16		246	

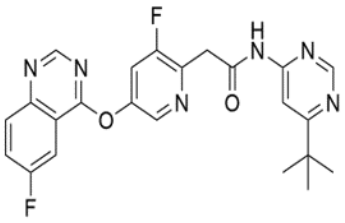
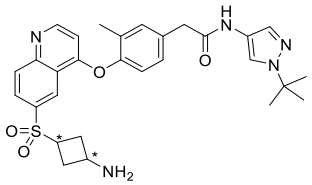
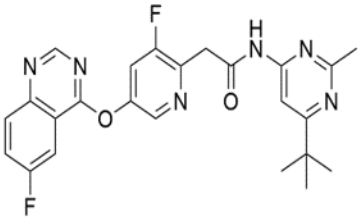
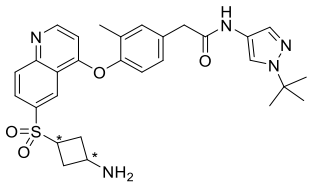
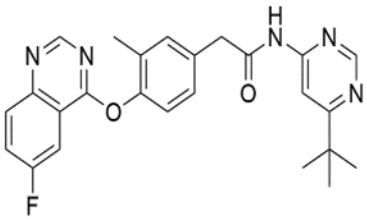
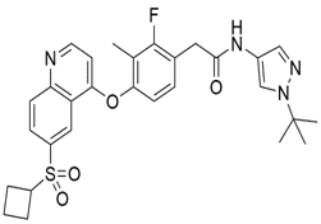
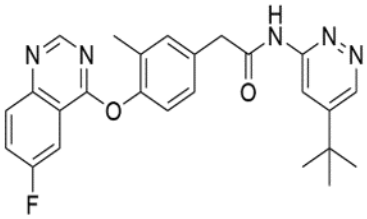
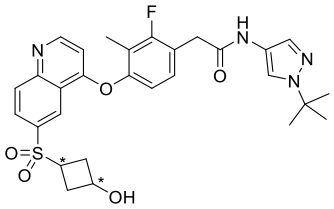
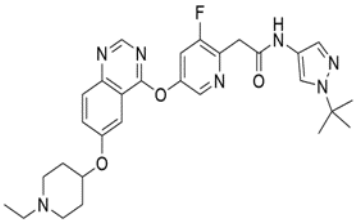
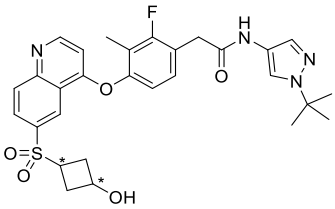
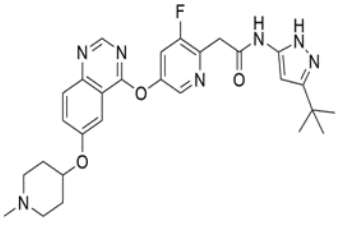
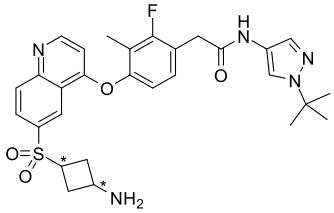
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
17		247	
18		248	
19		249	
20		250	 enantiómero 1
21		251	 enantiómero 2
22		252	
23		253	

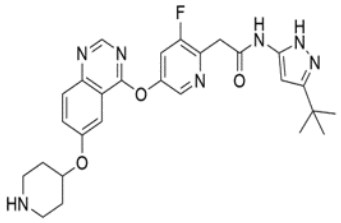
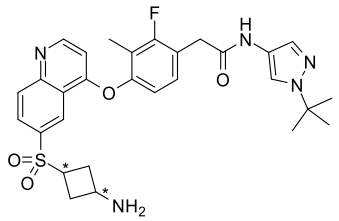
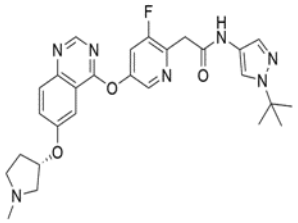
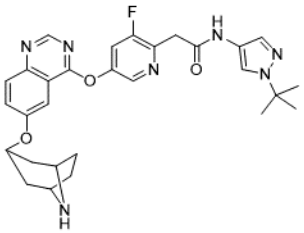
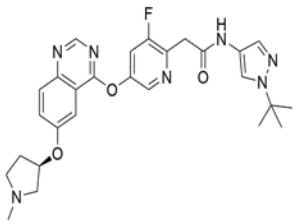
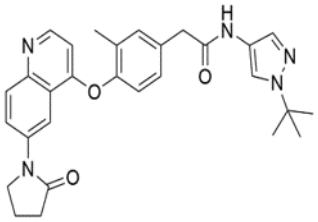
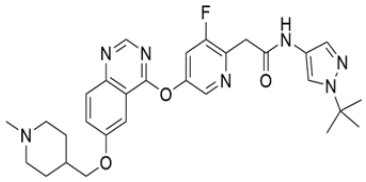
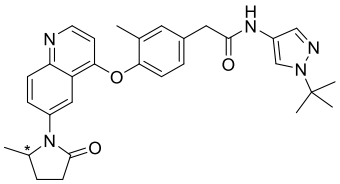
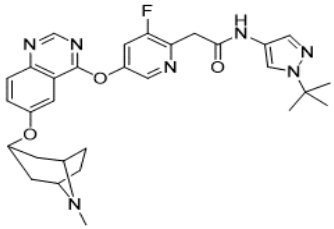
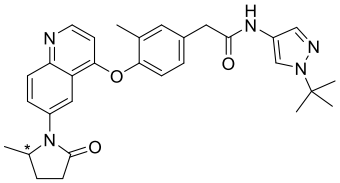
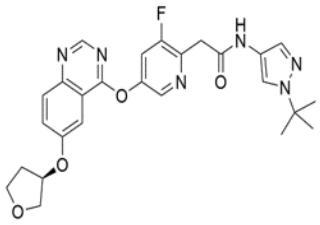
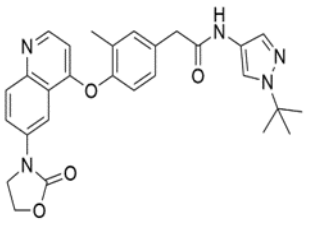
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
24		254	
25		255	
26		256	
27		257	
28		258	
29		259	
30		260	

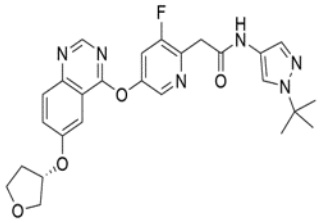
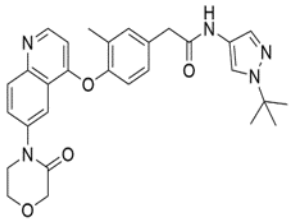
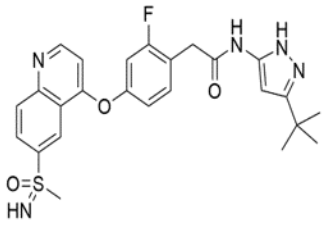
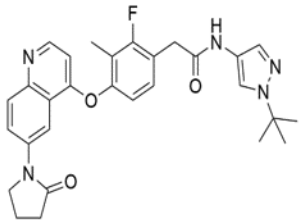
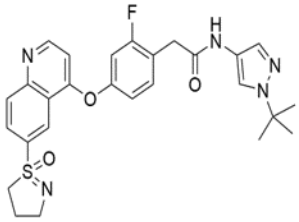
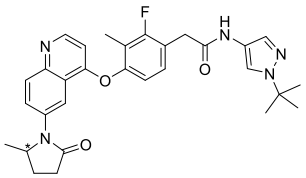
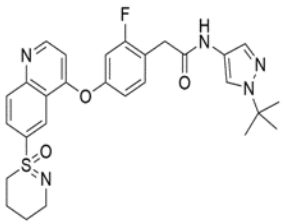
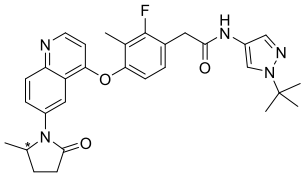
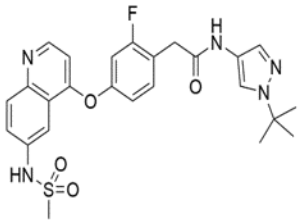
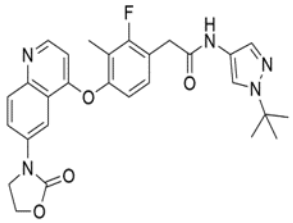
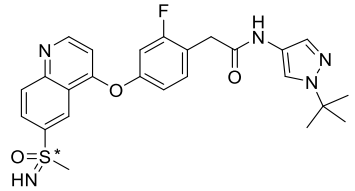
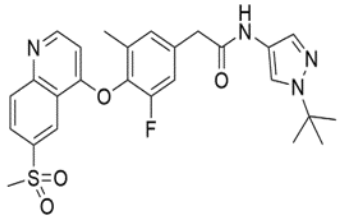
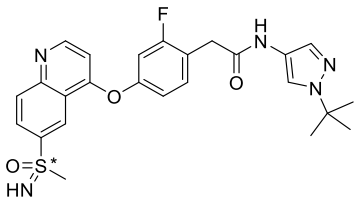
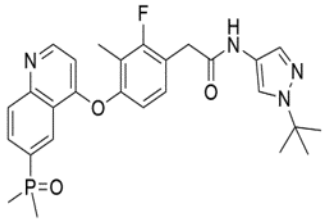
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
31		261	
32		262	
33		263	
34		264	
35		265	
36		266	
37		267	

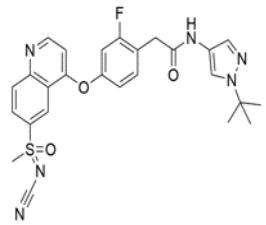
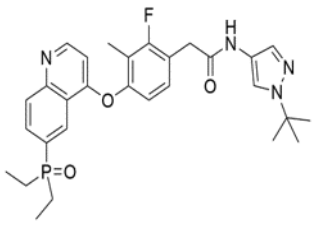
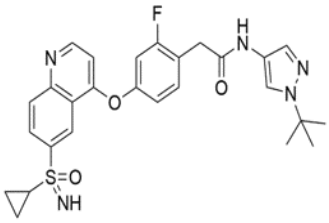
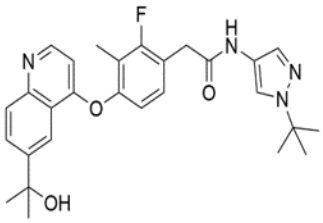
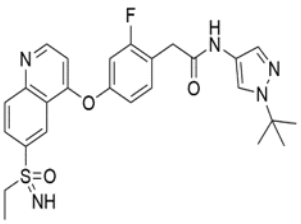
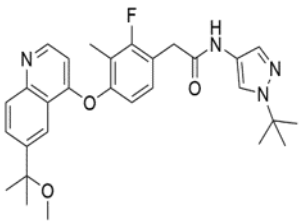
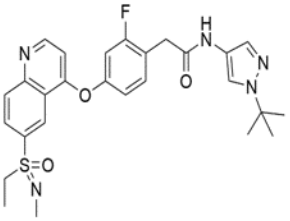
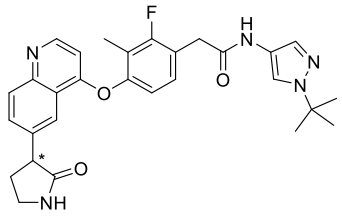
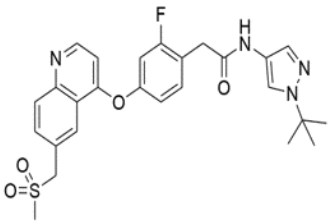
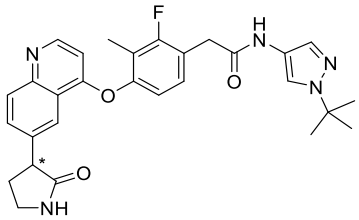
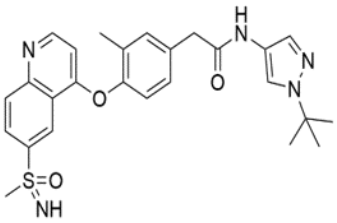
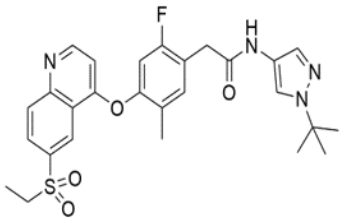
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
38		268	
39		269	
40		270	
41		271	
42		272	
43		273	
44		274	

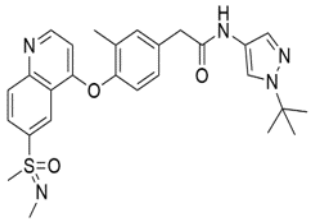
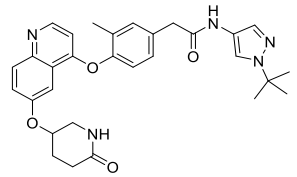
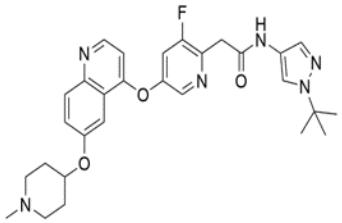
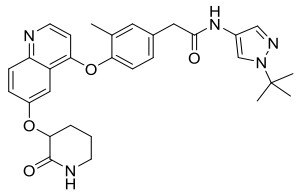
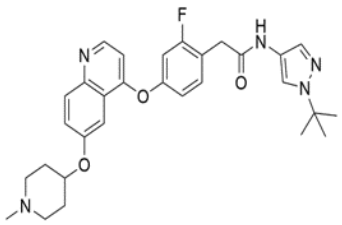
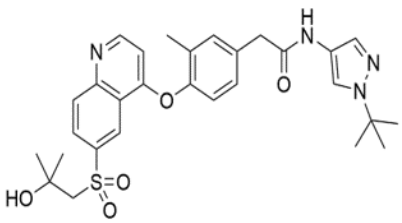
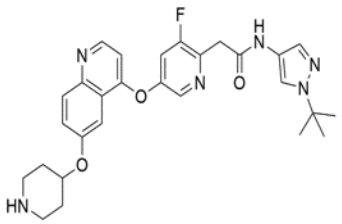
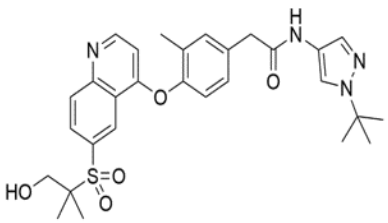
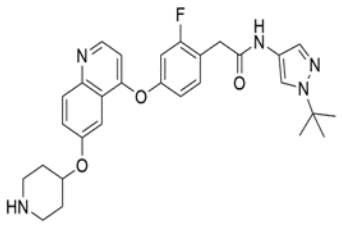
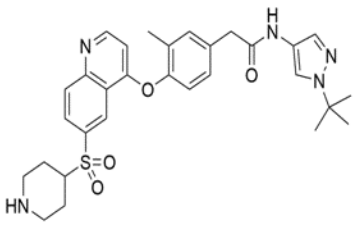
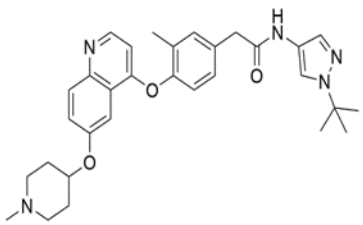
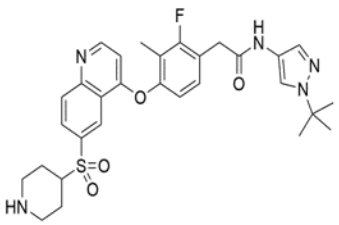
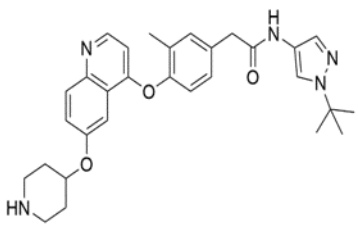
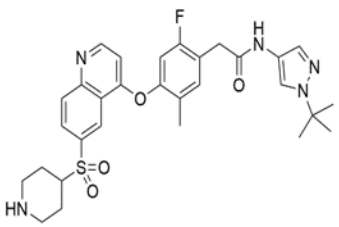
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
45		275	
46		276	
47		277	
48		278	
49		279	
50		280	
51		281	

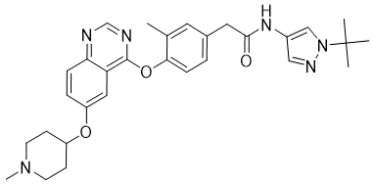
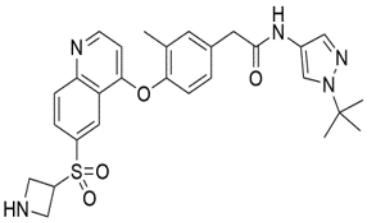
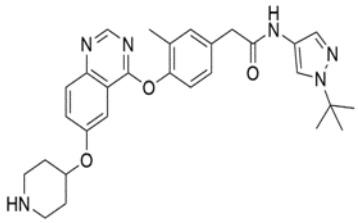
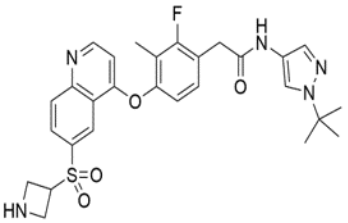
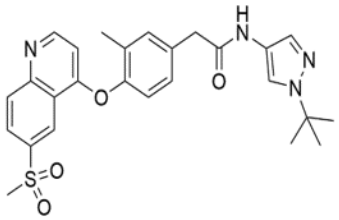
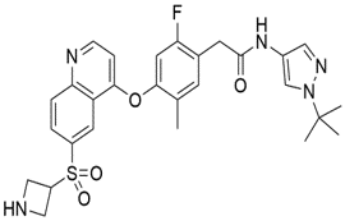
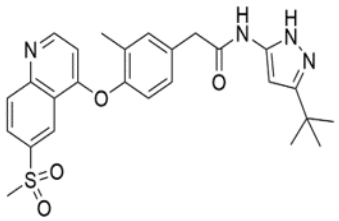
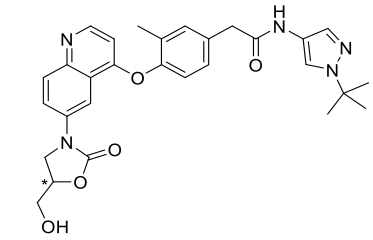
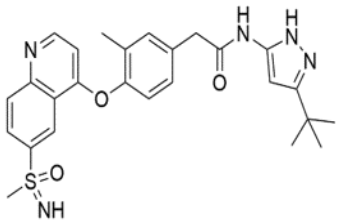
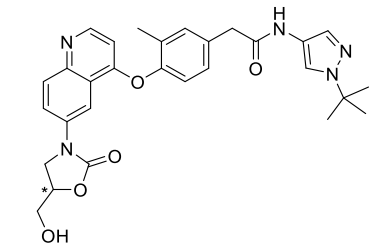
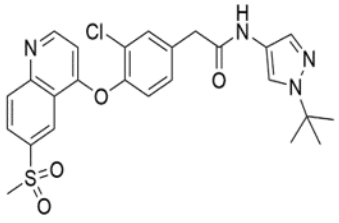
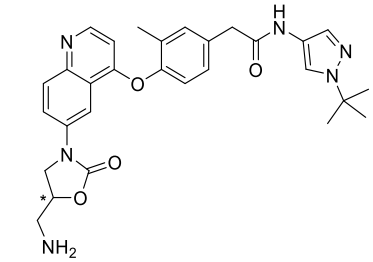
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
52		282	 diastereómero 1
53		283	 diastereómero 2
54		284	
55		285	 diastereómero 1
56		286	 diastereómero 2
57		287	 diastereómero 1

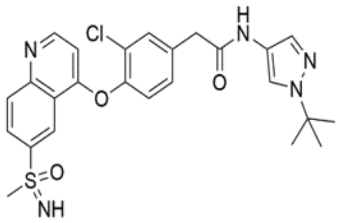
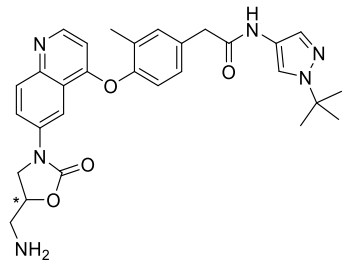
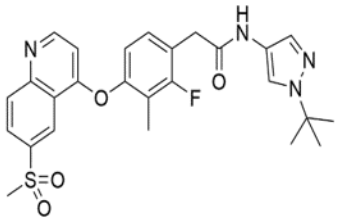
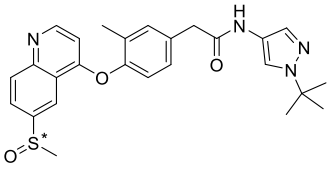
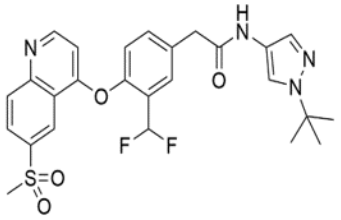
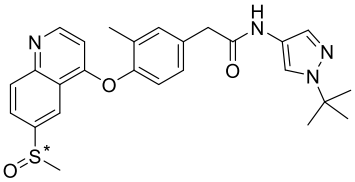
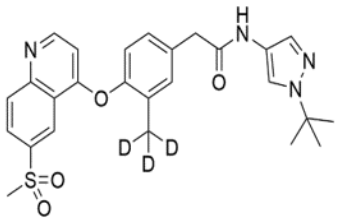
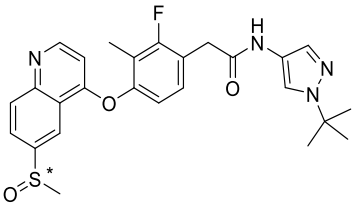
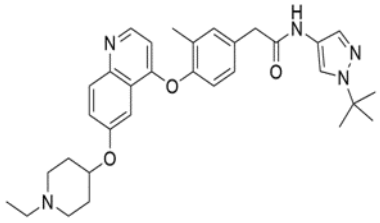
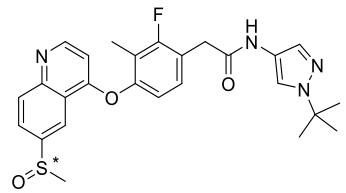
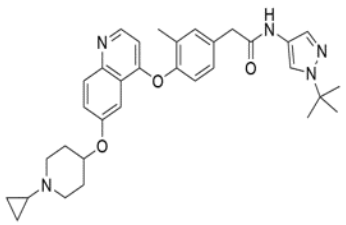
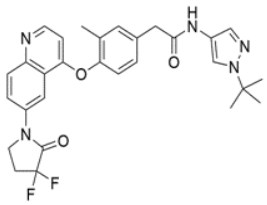
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
58		288	 diastereómero 2
59		289	
60		290	
61		291	 enantiómero 1
62		292	 enantiómero 2
63		293	

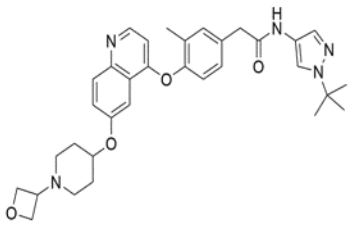
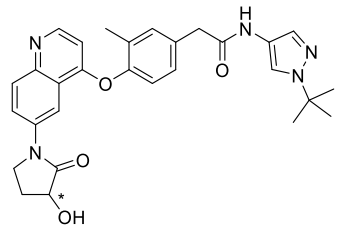
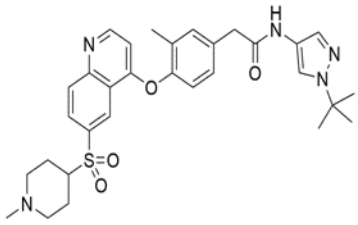
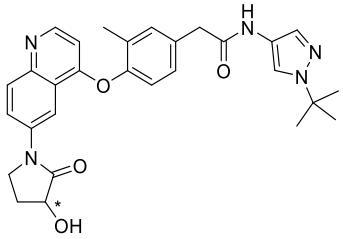
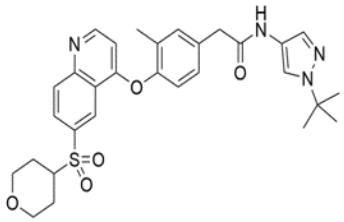
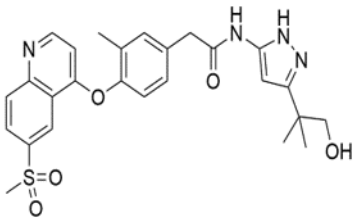
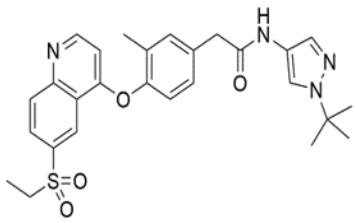
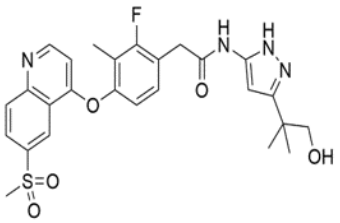
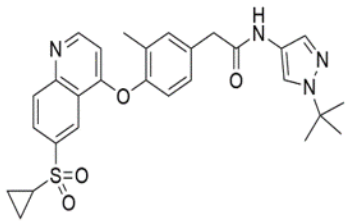
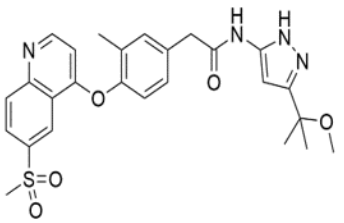
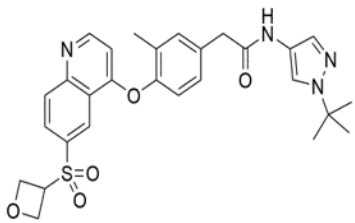
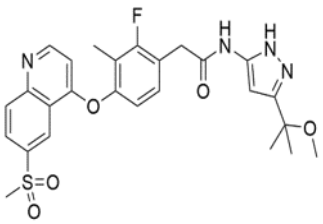
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
64		294	
65		295	
66		296	 enantiómero 1
67		297	 enantiómero 2
68		298	
69	 enantiómero 1	299	
70	 enantiómero 2	300	

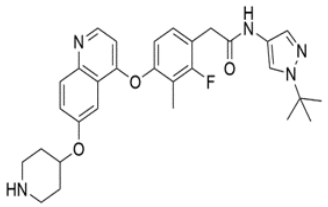
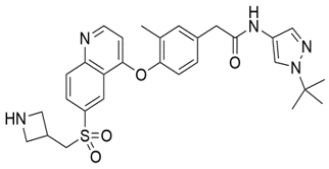
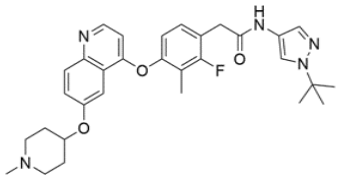
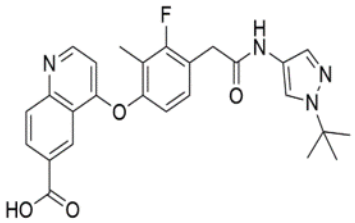
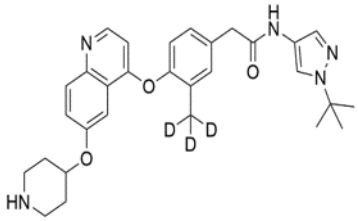
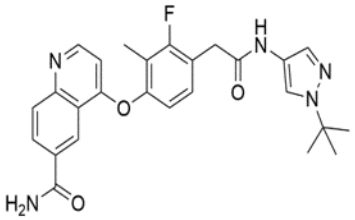
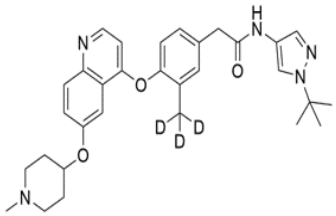
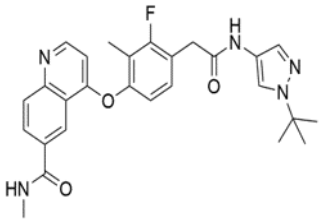
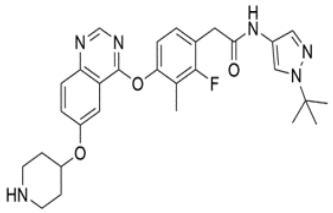
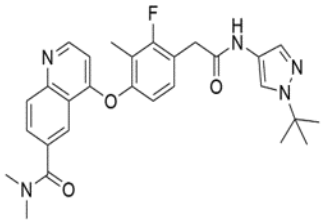
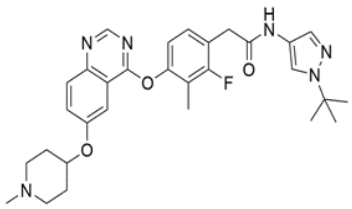
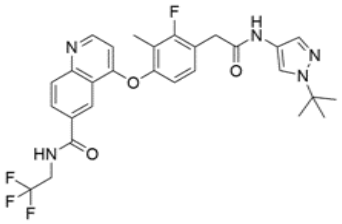
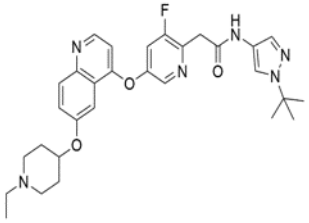
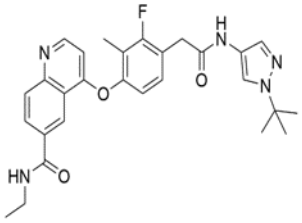
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
71		301	
72		302	
73		303	
74		304	 enantiómero 1
75		305	 enantiómero 2
76		306	

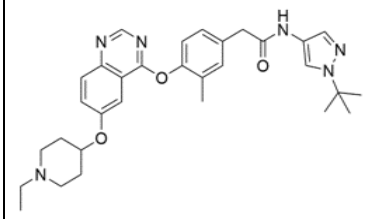
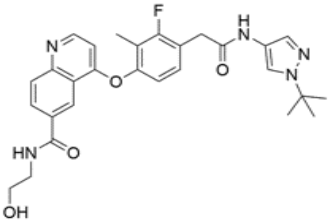
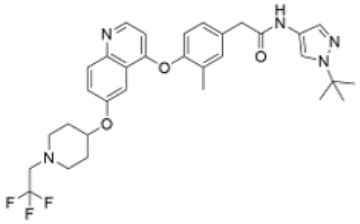
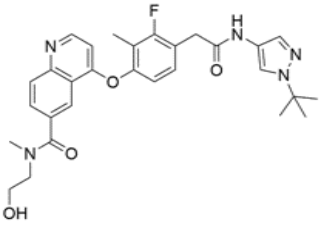
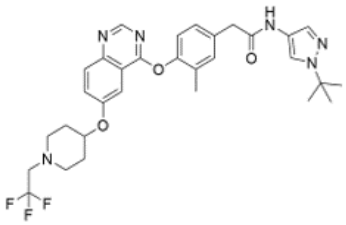
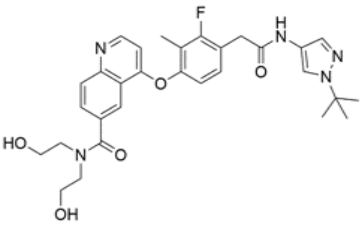
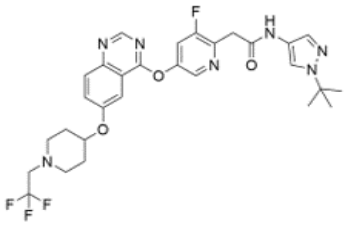
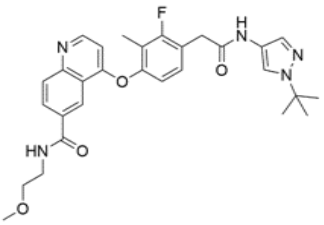
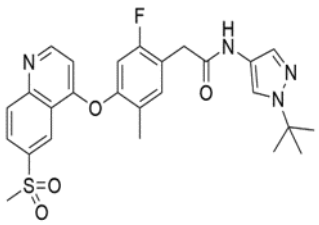
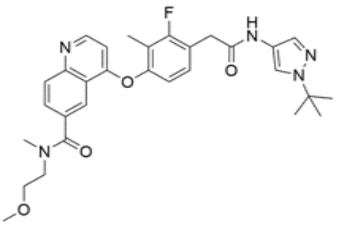
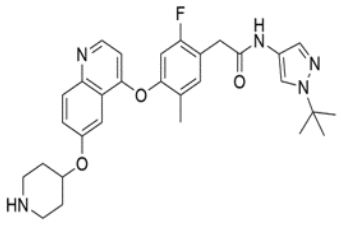
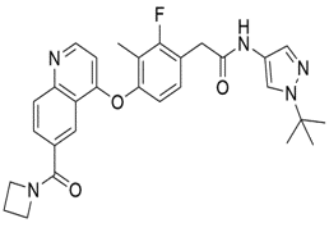
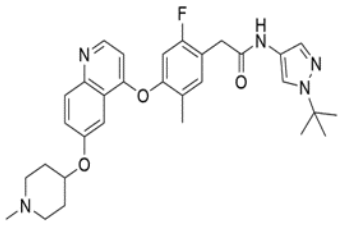
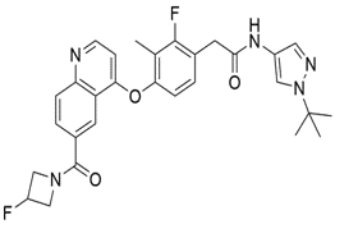
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
77		307	
78		308	
79		309	
80		310	
81		311	
82		312	
83		313	

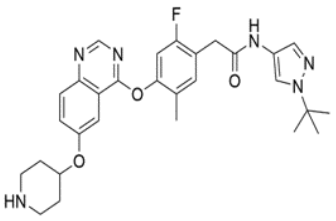
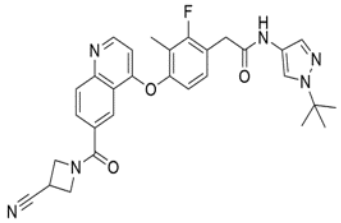
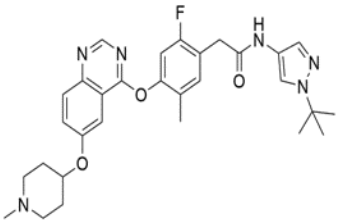
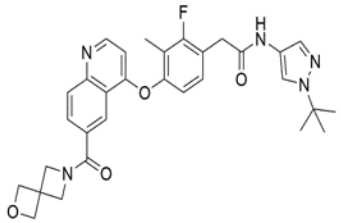
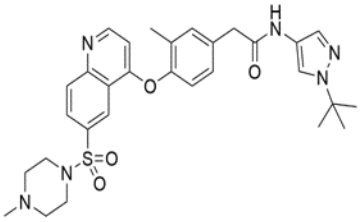
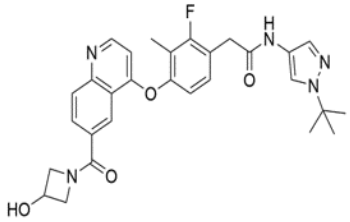
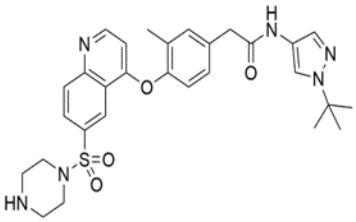
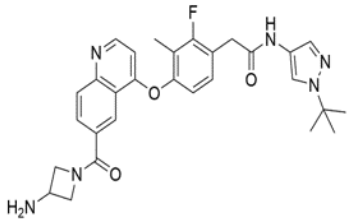
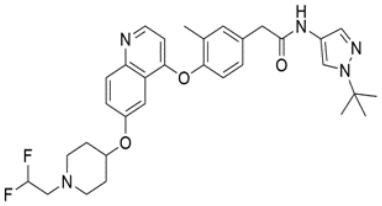
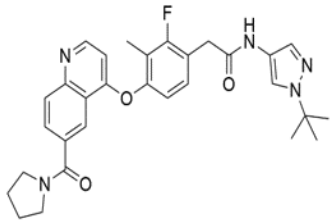
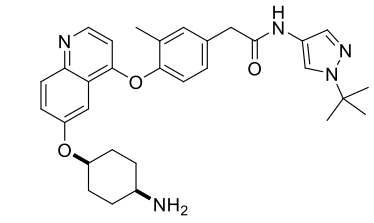
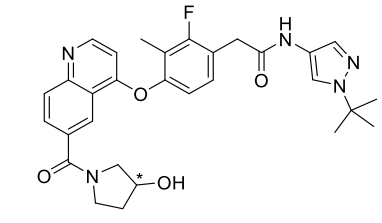
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
84		314	
85		315	
86		316	
87		317	 enantiómero 1
88		318	 enantiómero 2
89		319	 enantiómero 1

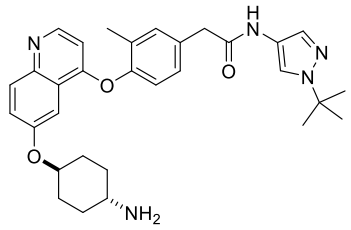
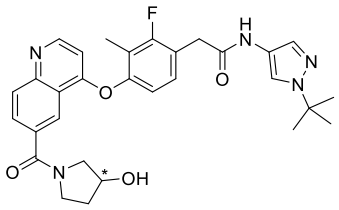
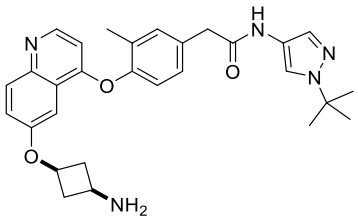
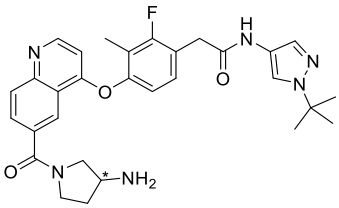
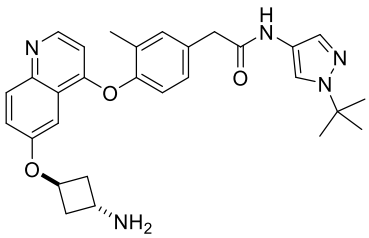
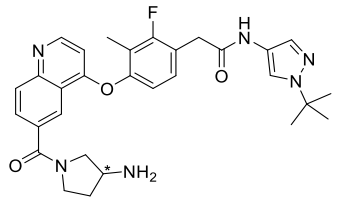
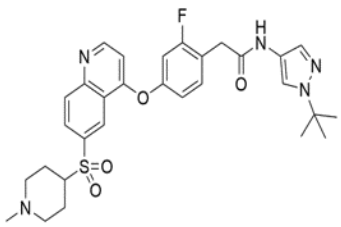
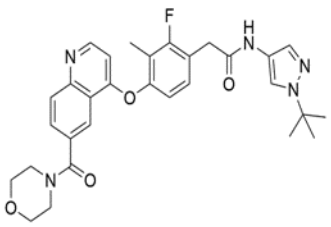
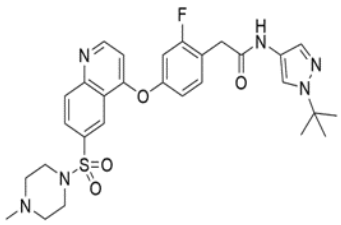
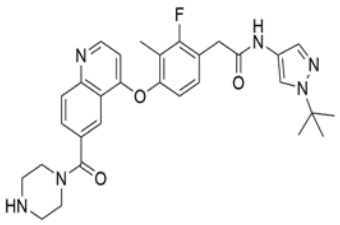
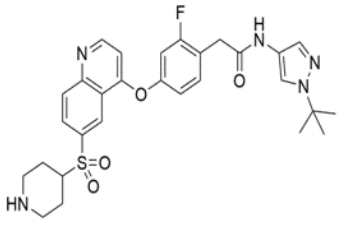
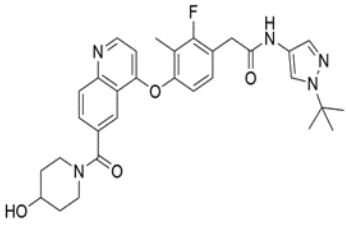
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
90		320	 enantiómero 2
91		321	 enantiómero 1
92		322	 enantiómero 2
93		323	 enantiómero 1
94		324	 enantiómero 2
95		325	

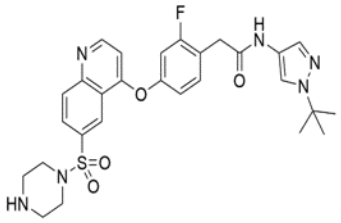
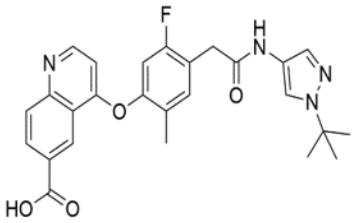
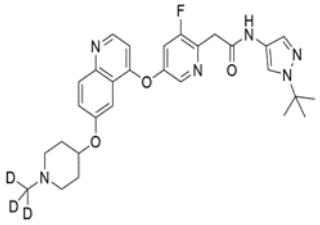
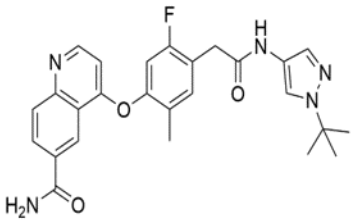
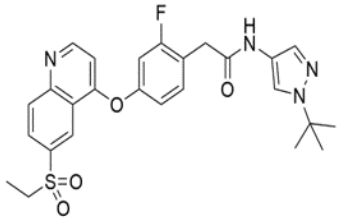
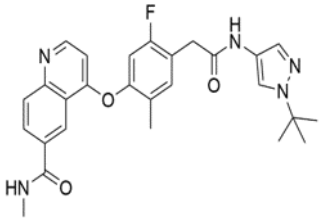
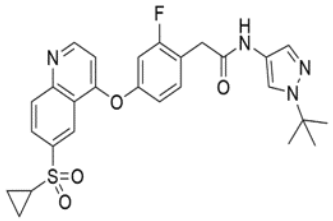
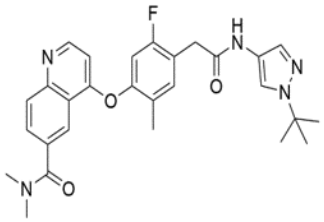
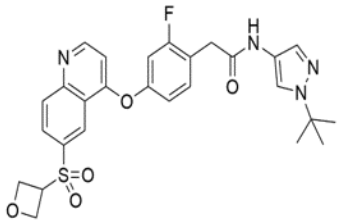
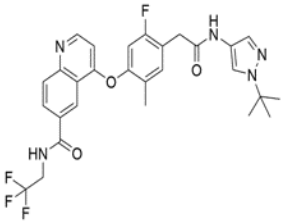
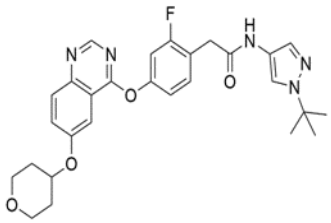
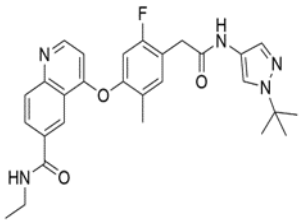
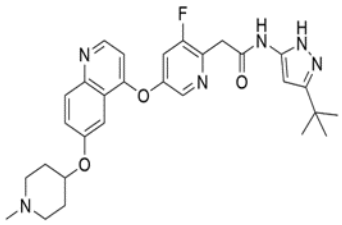
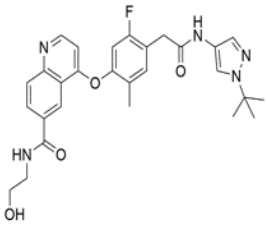
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
96		326	 enantiómero 1
97		327	 enantiómero 2
98		328	
99		329	
100		330	
101		331	

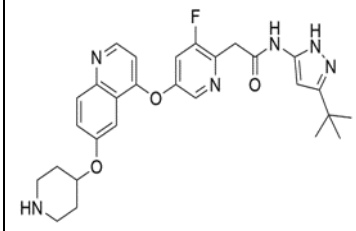
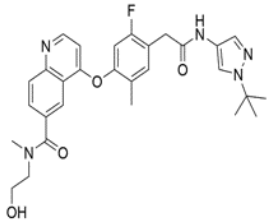
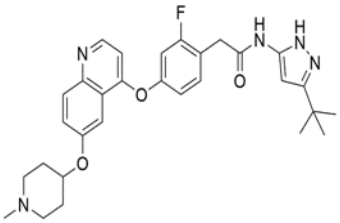
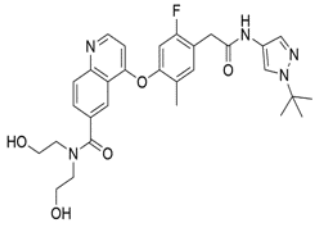
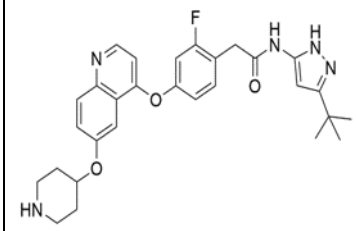
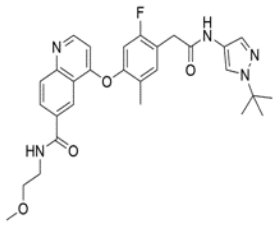
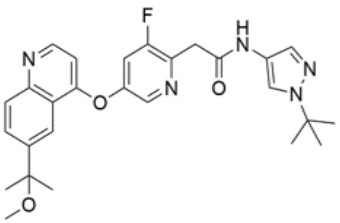
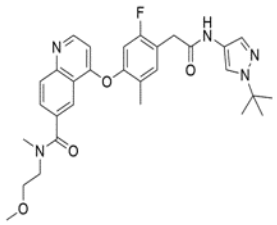
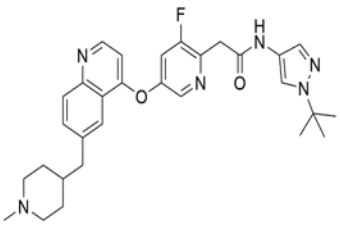
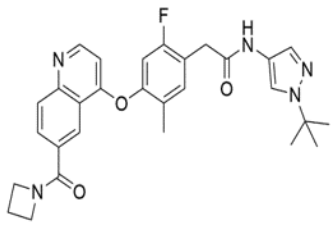
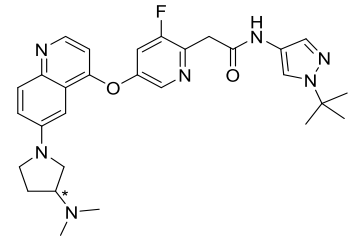
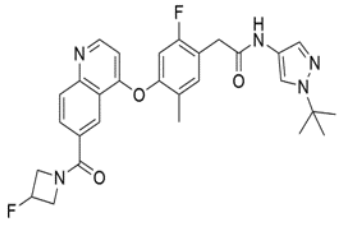
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
102		332	
103		333	
104		334	
105		335	
106		336	
107		337	
108		338	

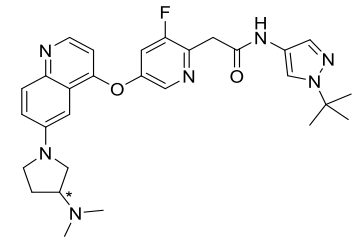
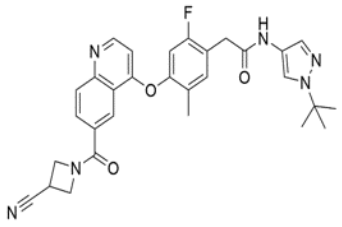
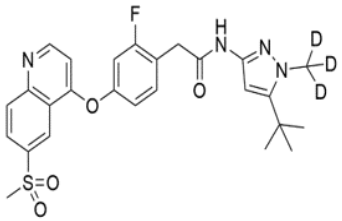
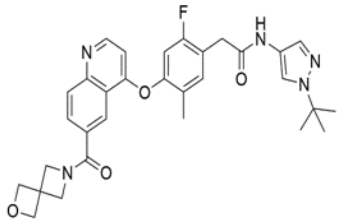
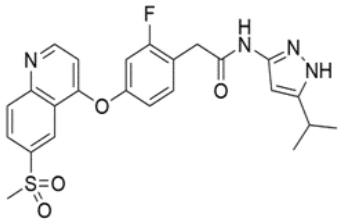
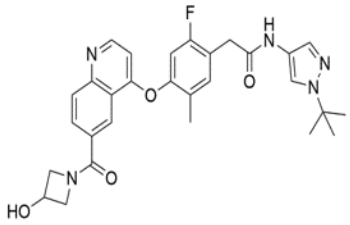
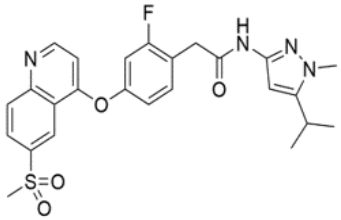
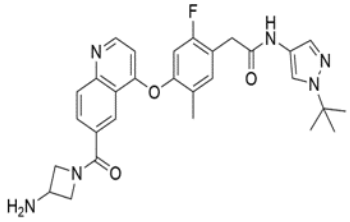
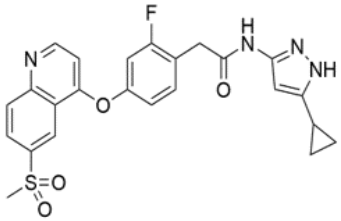
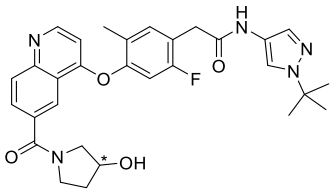
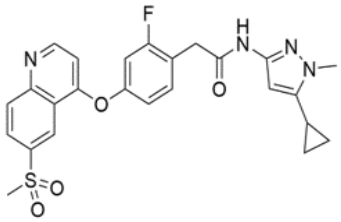
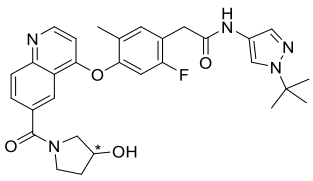
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
109		339	
110		340	
111		341	
112		342	
113		343	
114		344	
115		345	

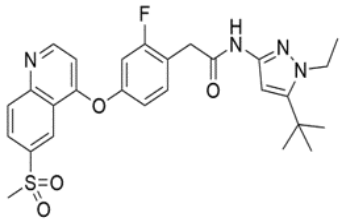
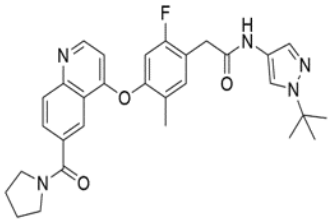
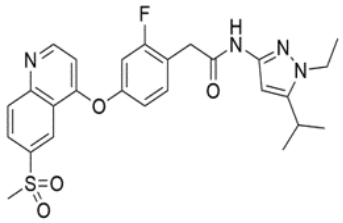
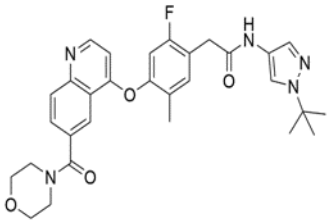
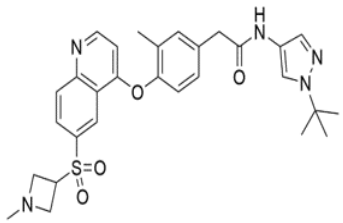
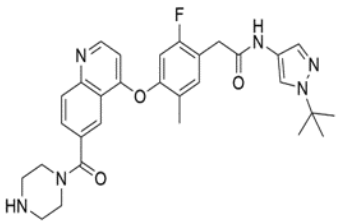
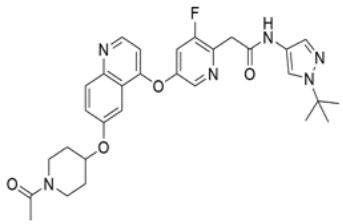
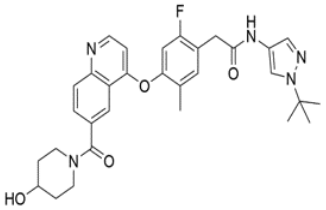
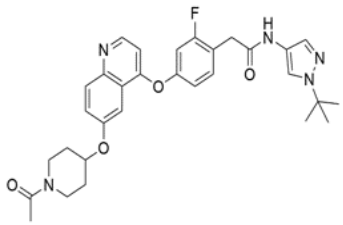
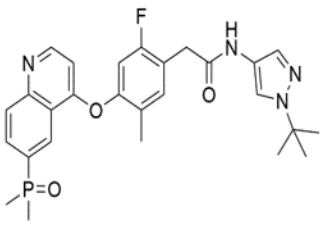
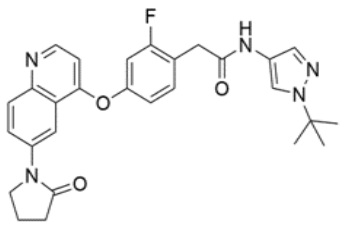
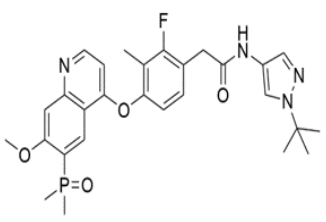
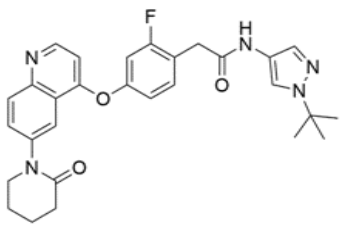
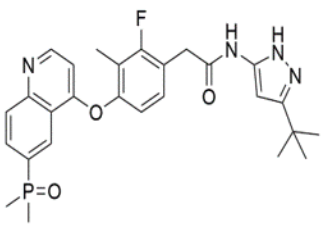
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
116		346	
117		347	
118		348	
119		349	
120		350	
121		351	 enantiómero 1

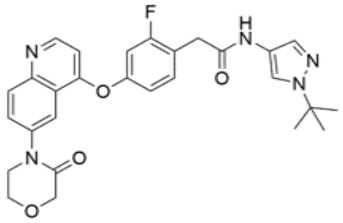
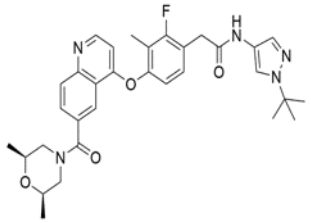
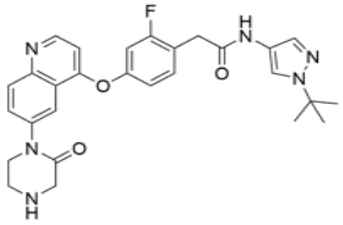
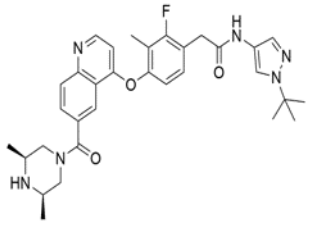
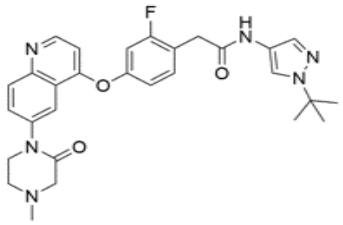
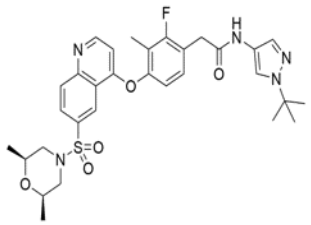
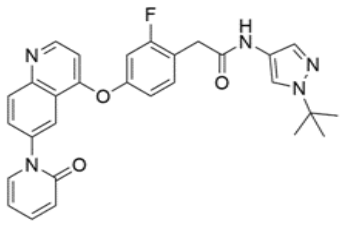
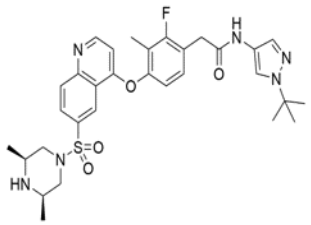
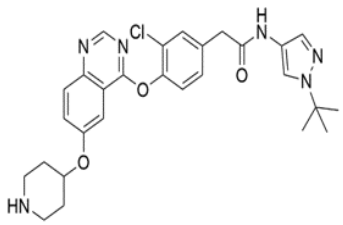
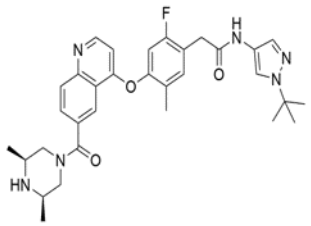
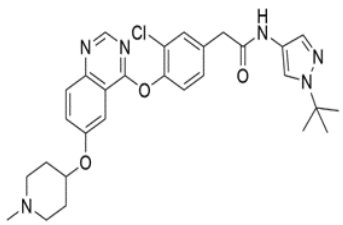
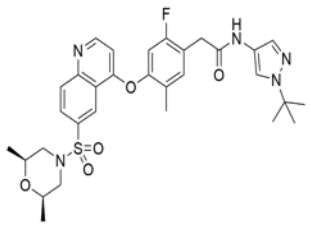
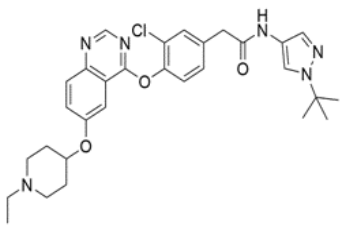
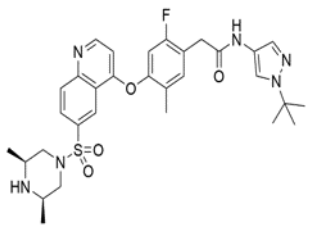
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
122		352	 enantiómero 2
123		353	 enantiómero 1
124		354	 enantiómero 2
125		355	
126		356	
127		357	

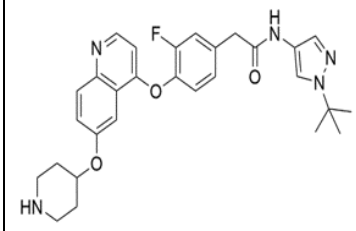
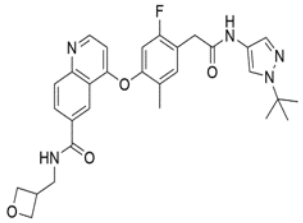
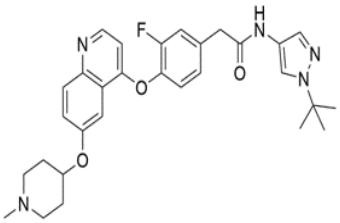
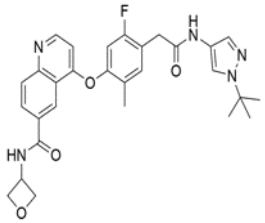
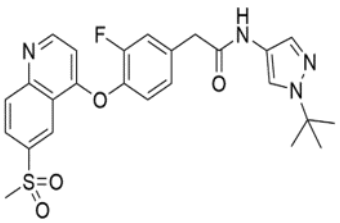
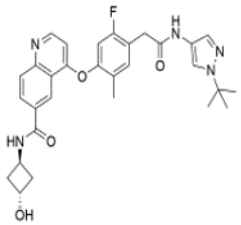
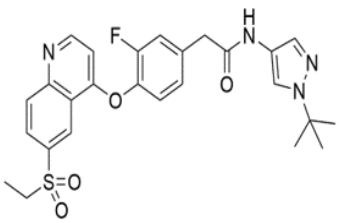
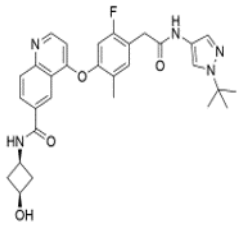
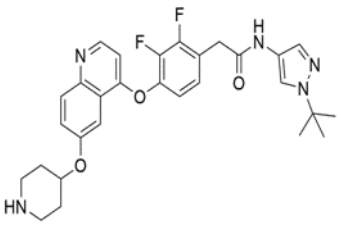
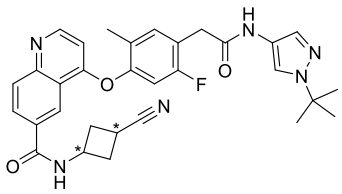
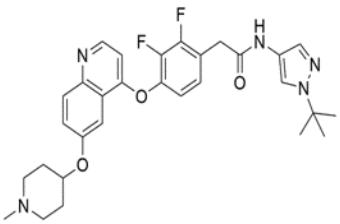
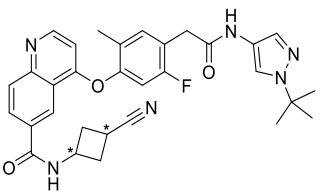
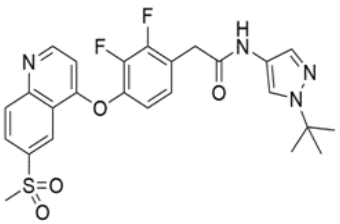
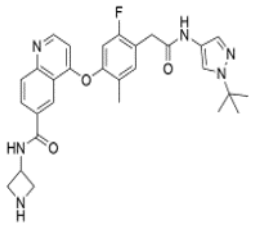
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
128		358	
129		359	
130		360	
131		361	
132		362	
133		363	
134		364	

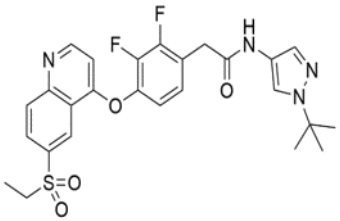
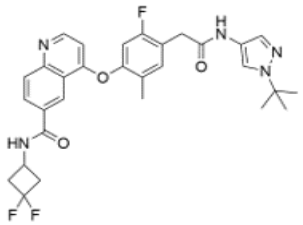
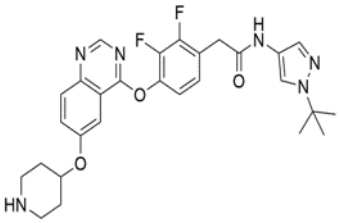
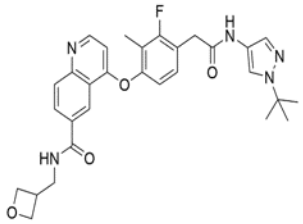
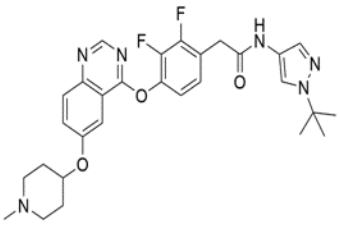
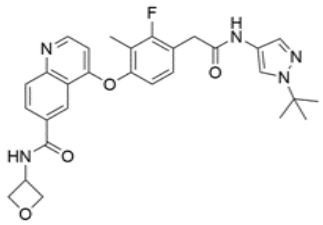
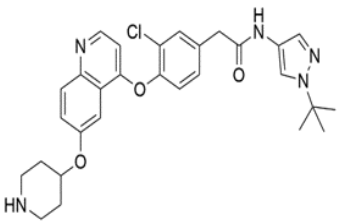
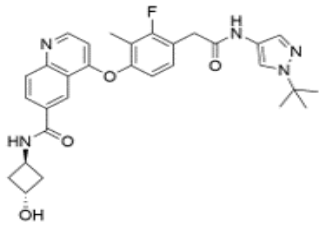
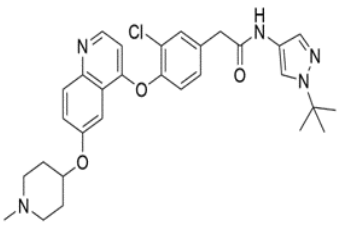
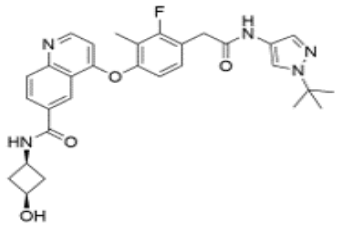
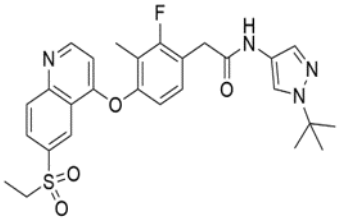
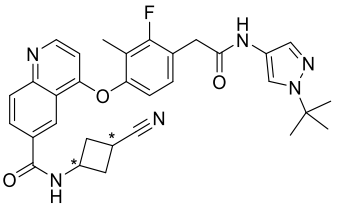
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
135		365	
136		366	
137		367	
138		368	
139		369	
140	 enantiómero 1	370	

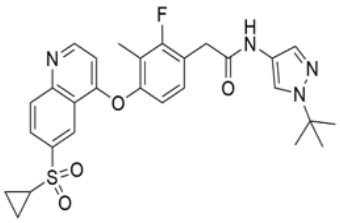
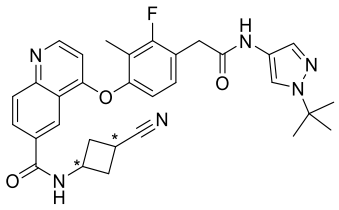
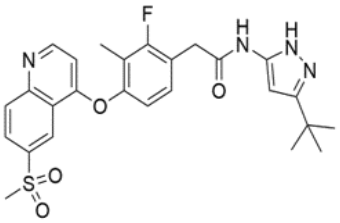
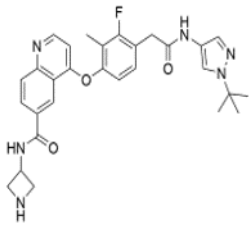
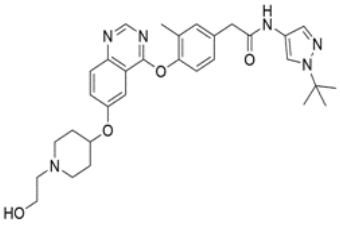
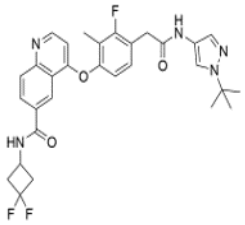
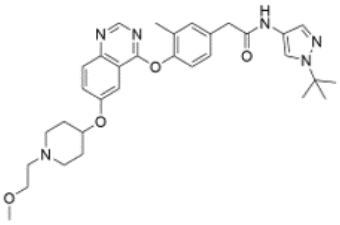
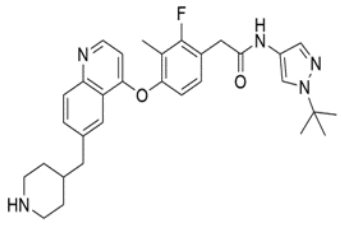
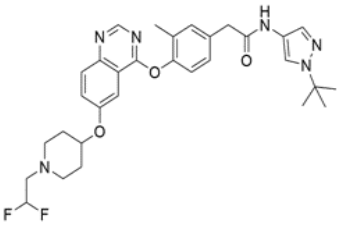
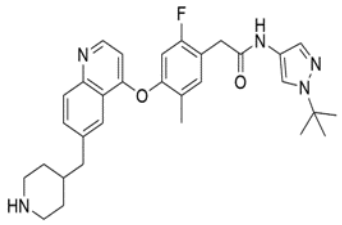
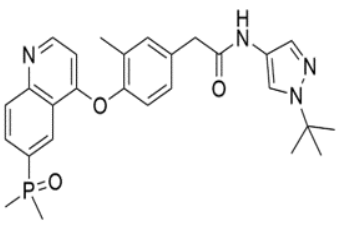
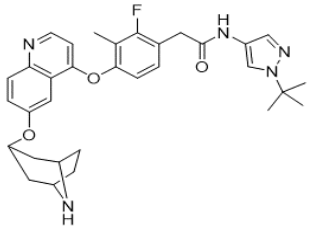
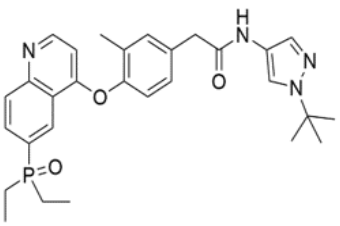
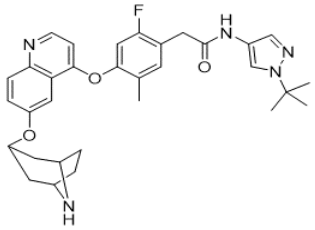
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
141	 enantiómero 2	371	
142		372	
143		373	
144		374	
145		375	 enantiómero 1
146		376	 enantiómero 2

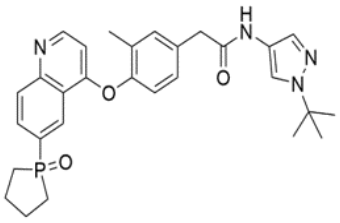
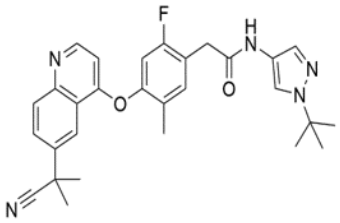
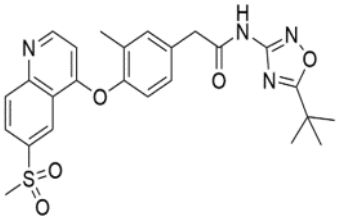
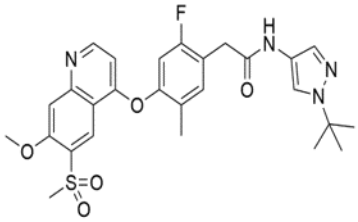
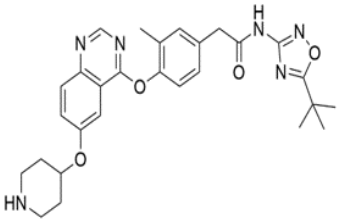
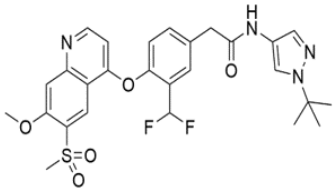
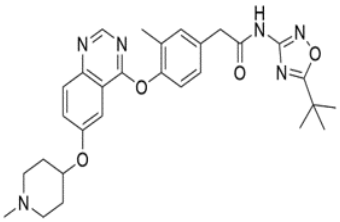
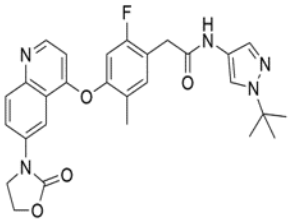
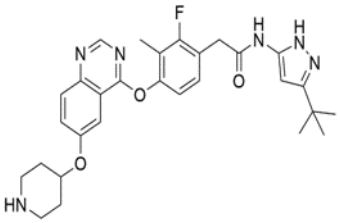
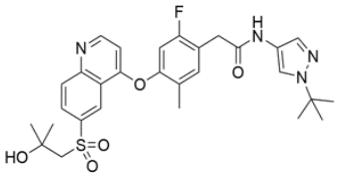
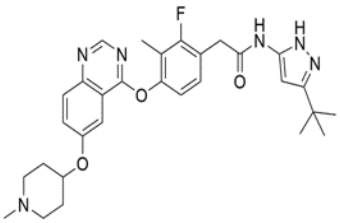
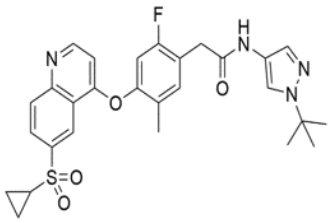
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
147		377	
148		378	
149		379	
150		380	
151		381	
152		382	
153		383	

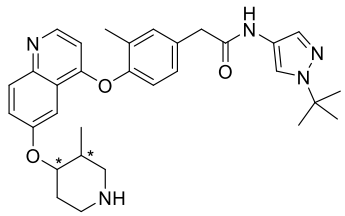
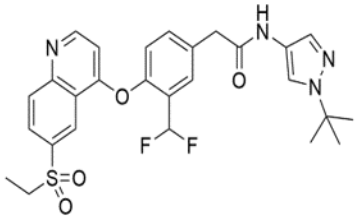
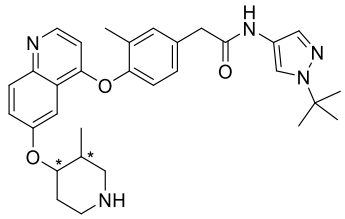
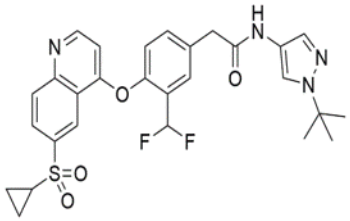
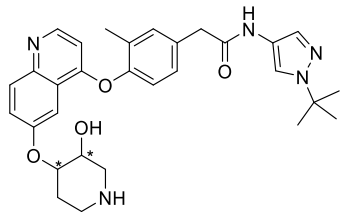
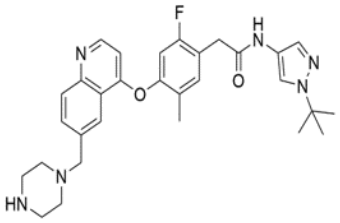
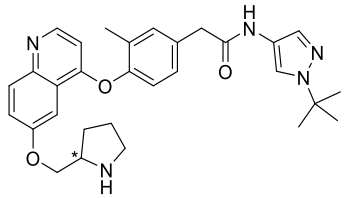
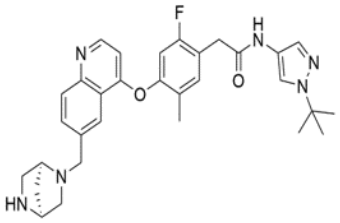
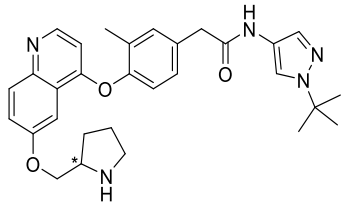
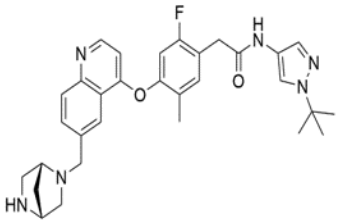
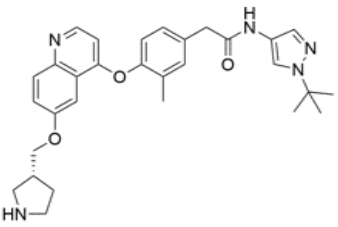
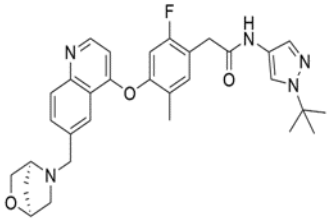
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
154		384	
155		385	
156		386	
157		387	
158		388	
159		389	
160		390	

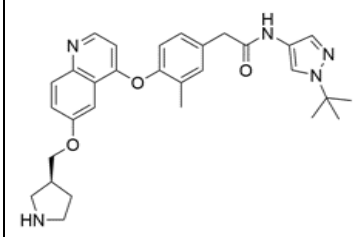
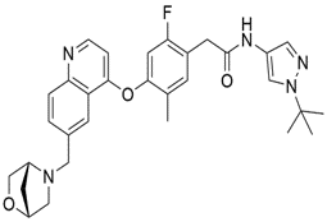
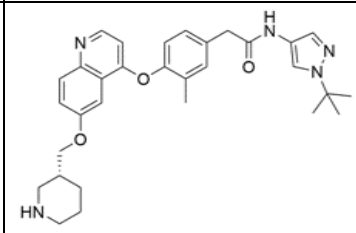
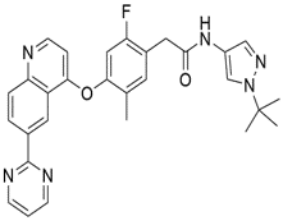
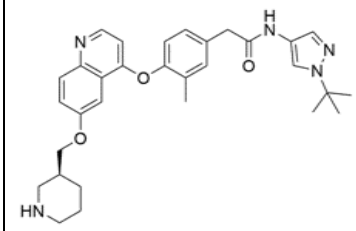
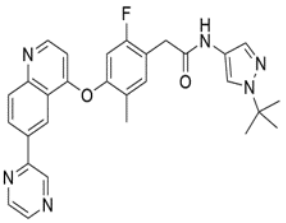
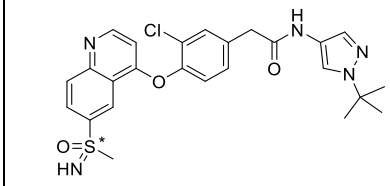
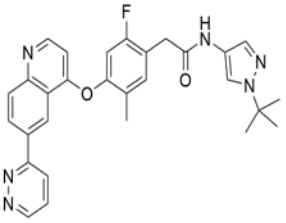
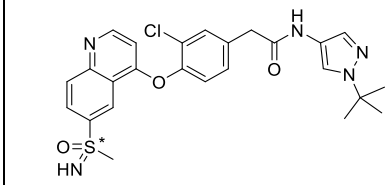
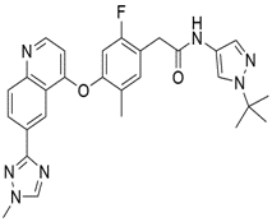
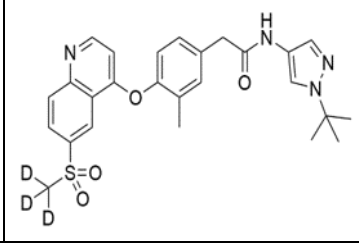
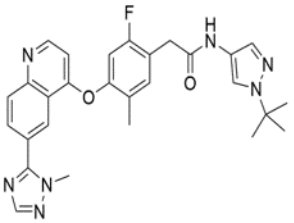
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
161		391	
162		392	
163		393	
164		394	
165		395	 diastereómero 2
166		396	 diastereómero 1
167		397	

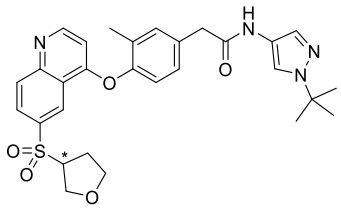
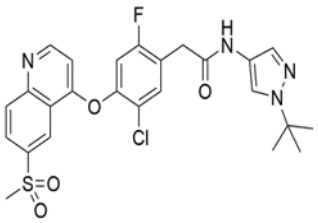
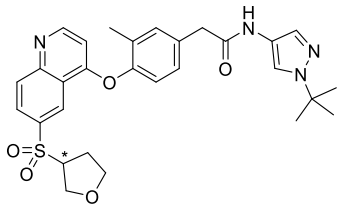
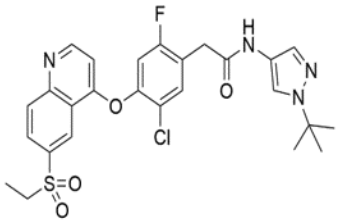
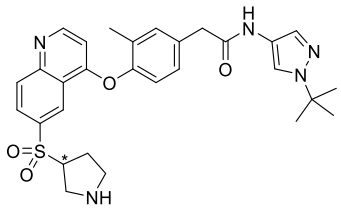
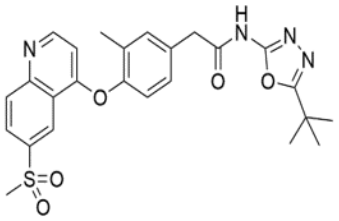
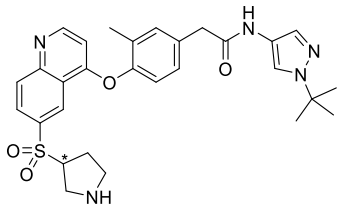
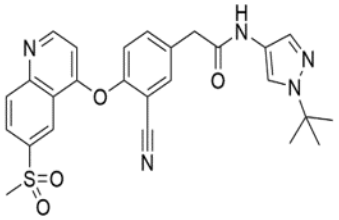
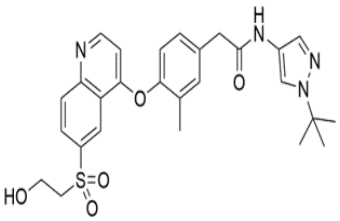
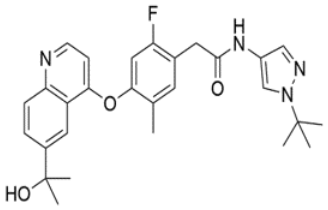
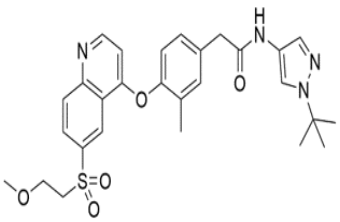
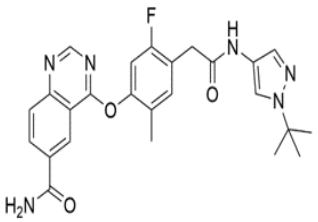
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
168		398	
169		399	
170		400	
171		401	
172		402	
173		403	 diastereómero 1

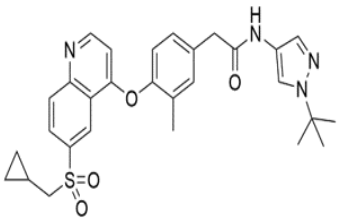
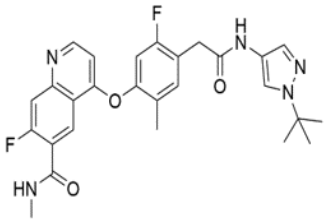
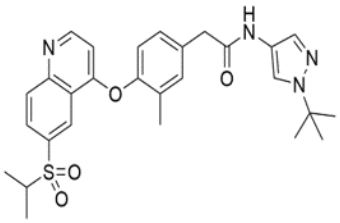
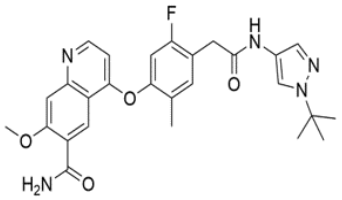
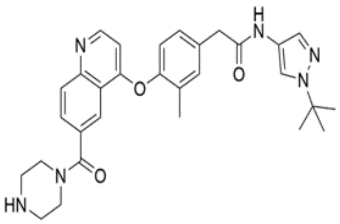
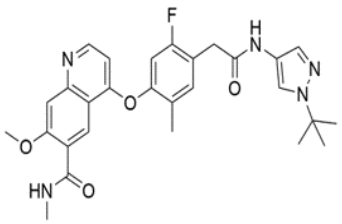
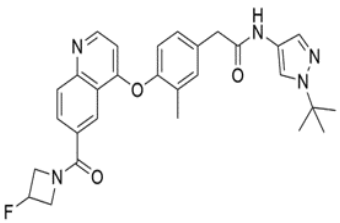
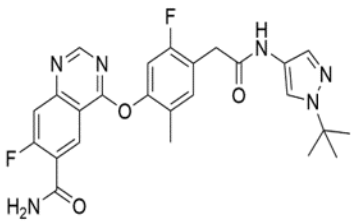
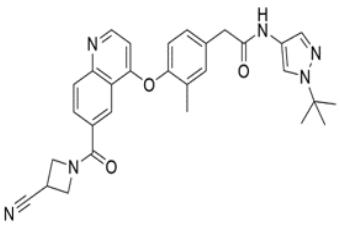
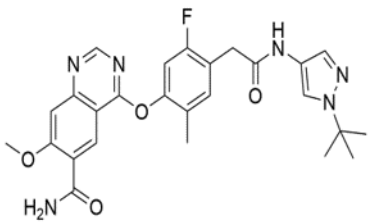
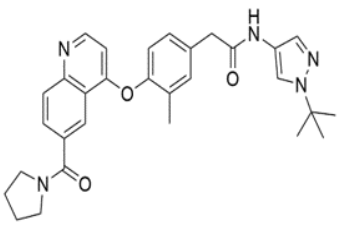
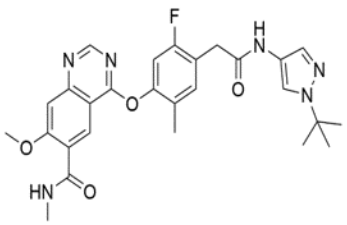
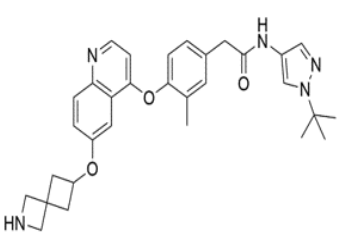
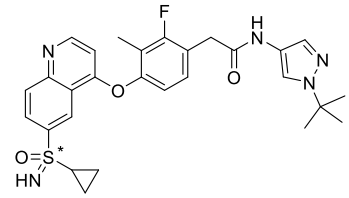
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
174		404	 diastereómero 2
175		405	
176		406	
177		407	
178		408	
179		409	
180		410	

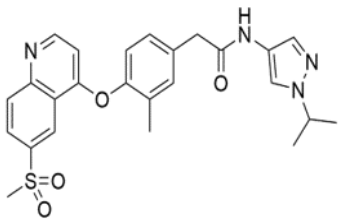
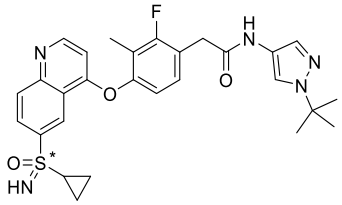
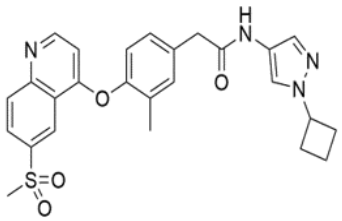
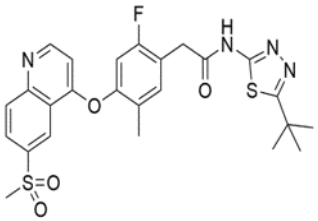
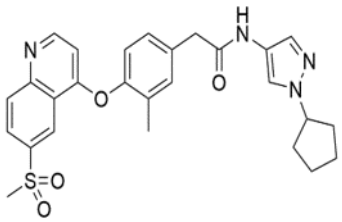
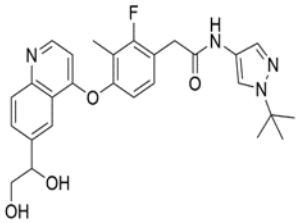
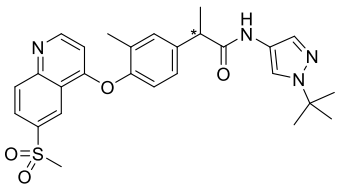
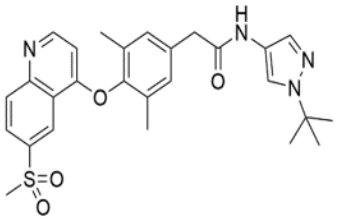
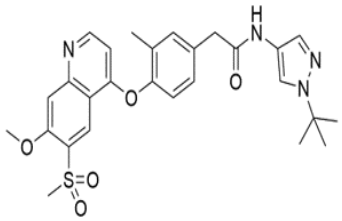
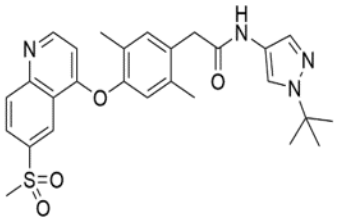
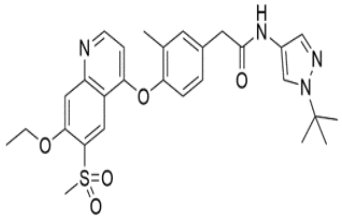
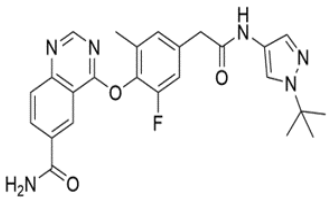
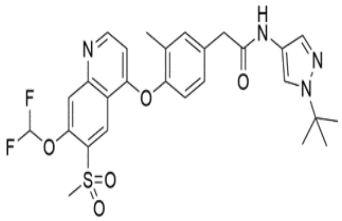
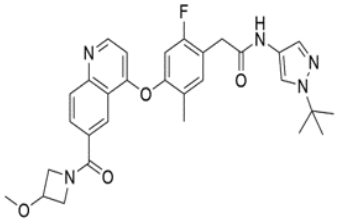
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
181		411	
182		412	
183		413	
184		414	
185		415	
186		416	

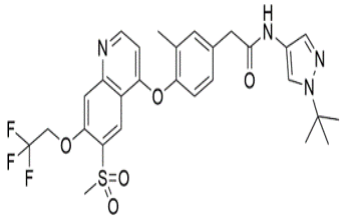
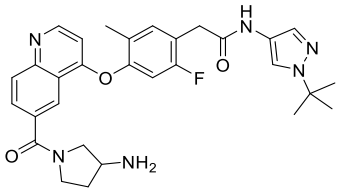
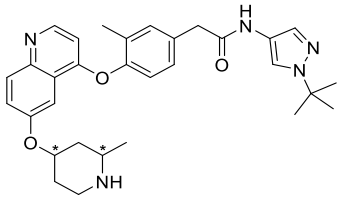
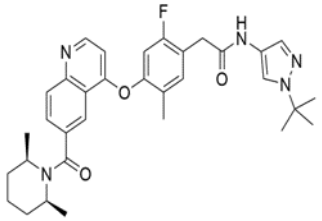
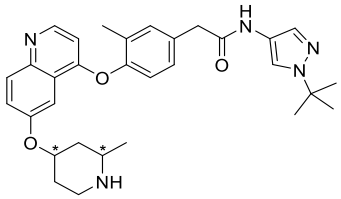
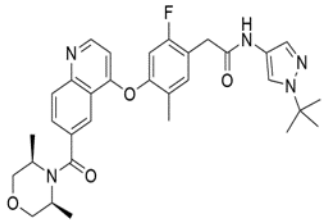
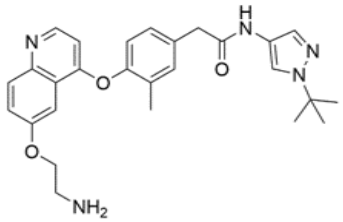
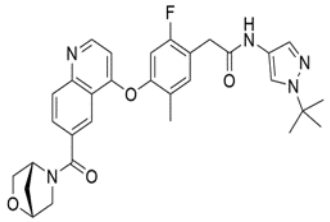
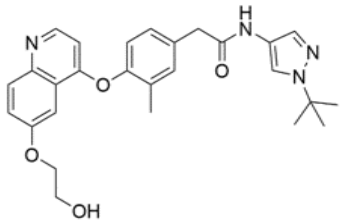
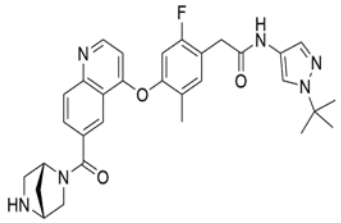
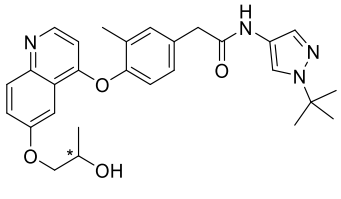
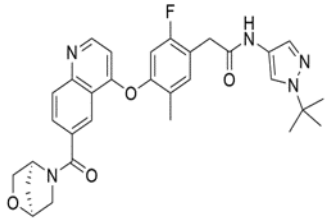
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
187	 mezcla racémica de isómeros *trans*	417	
188	 mezcla racémica de isómeros *cis*	418	
189	 mezcla racémica de isómeros *trans*	419	
190	 enantiómero 2	420	
191	 enantiómero 1	421	
192		422	

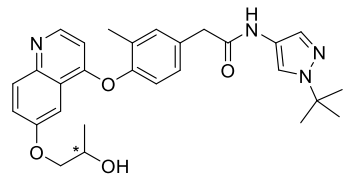
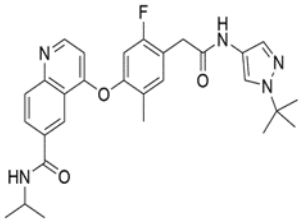
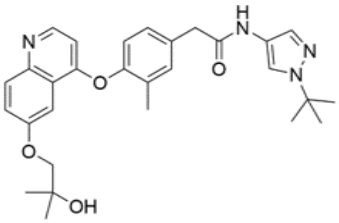
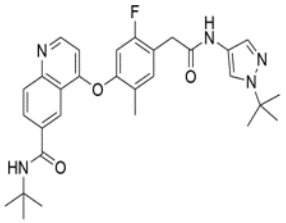
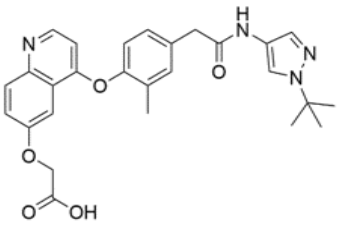
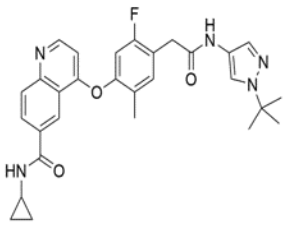
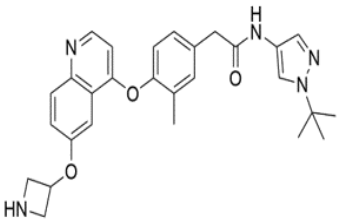
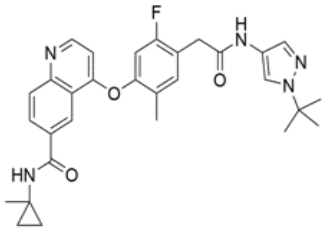
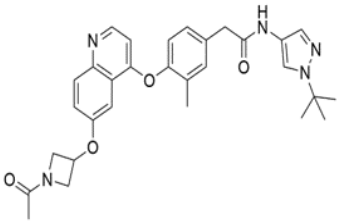
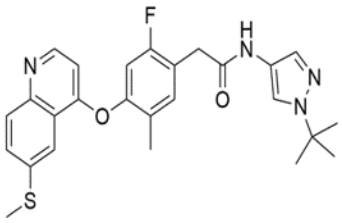
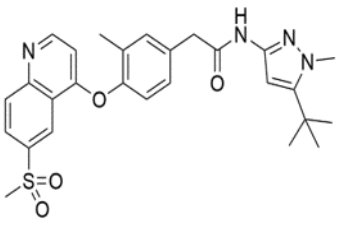
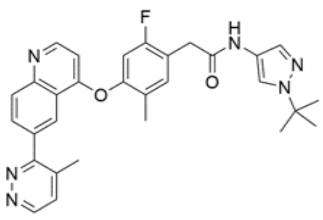
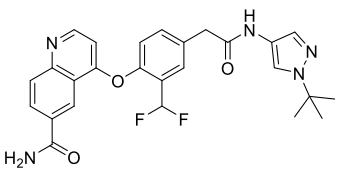
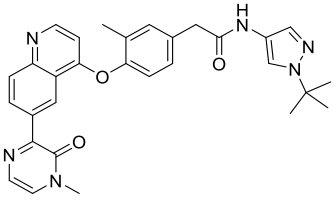
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
193		423	
194	 enantiómero 2	424	
195		425	
196	 enantiómero 1	426	
197	 enantiómero 2	427	
198		428	

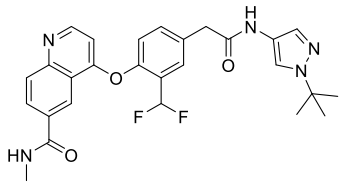
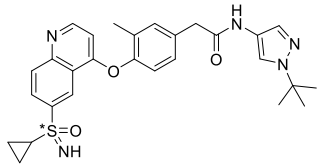
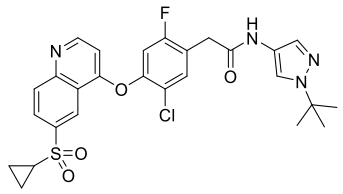
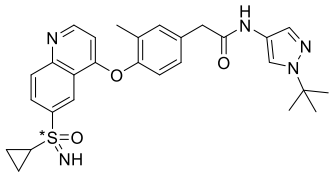
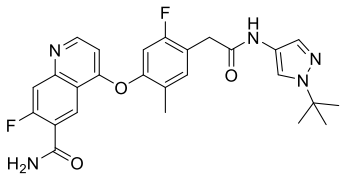
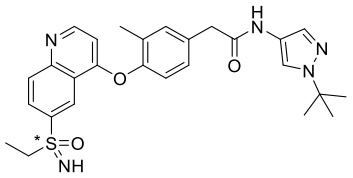
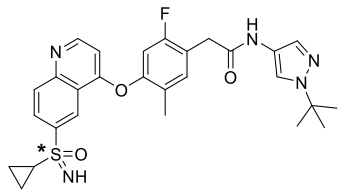
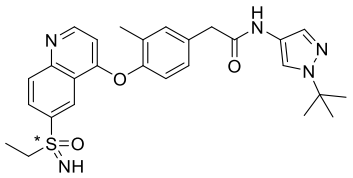
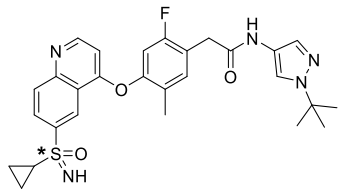
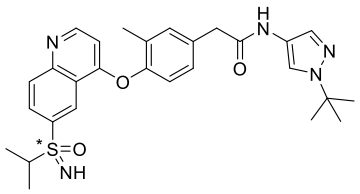
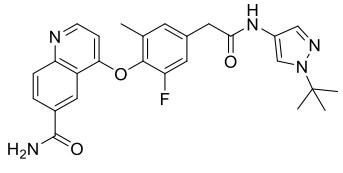
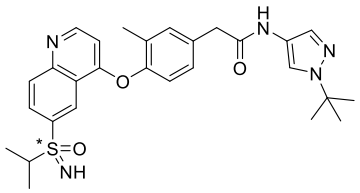
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
199	 enantiómero 1	429	
200	 enantiómero 2	430	
201	 enantiómero 1	431	
202	 enantiómero 2	432	
203		433	
204		434	

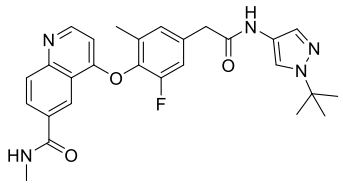
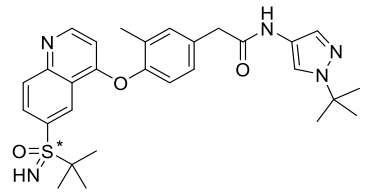
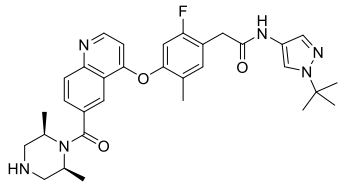
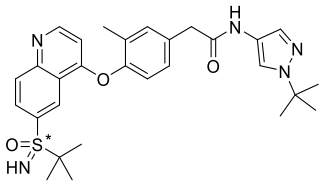
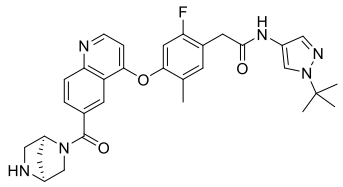
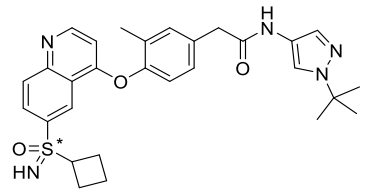
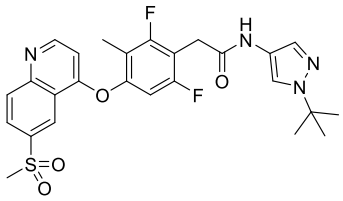
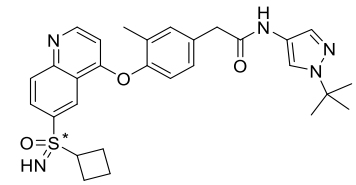
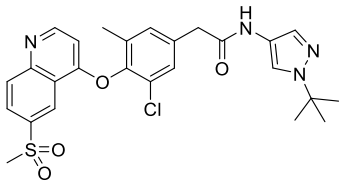
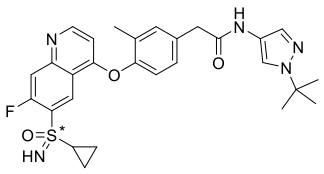
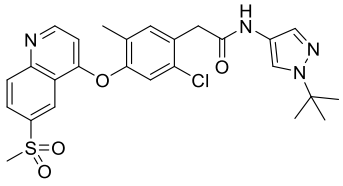
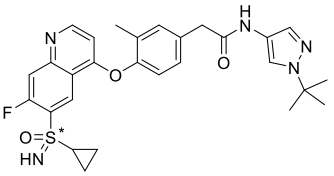
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
205		435	
206		436	
207		437	
208		438	
209		439	
210		440	
211		441	 enantiómero 1

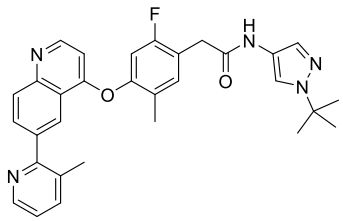
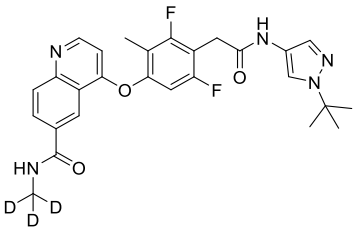
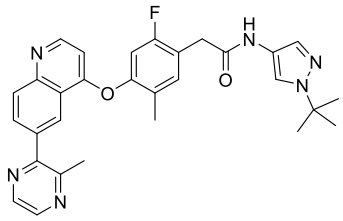
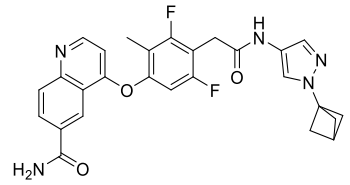
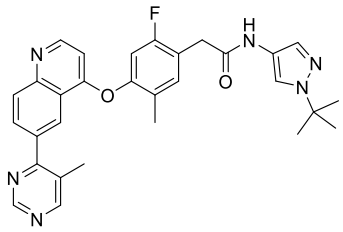
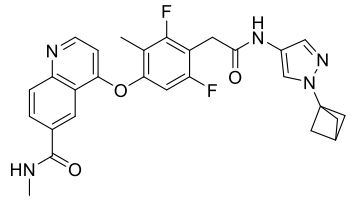
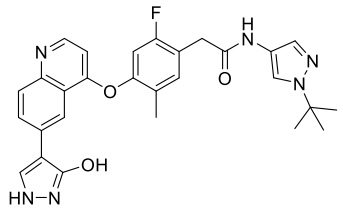
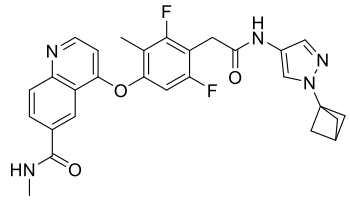
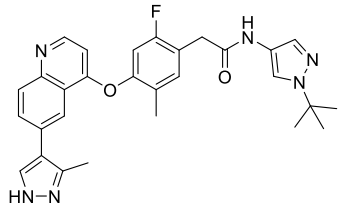
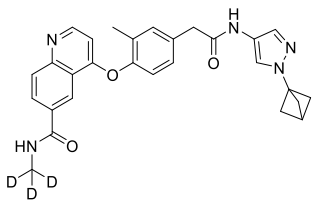
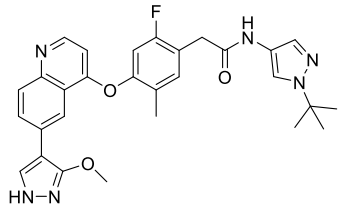
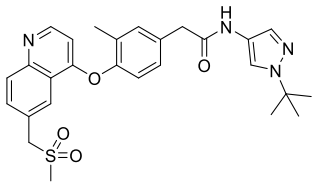
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
212		442	 enantiómero 2
213		443	
214		444	
215	 enantiómero 1	445	
216		446	
217		447	
218		448	

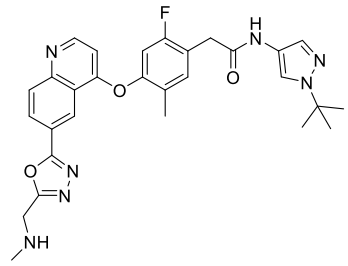
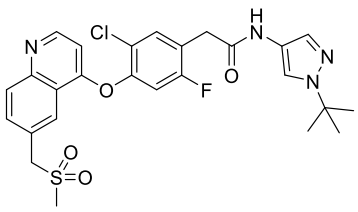
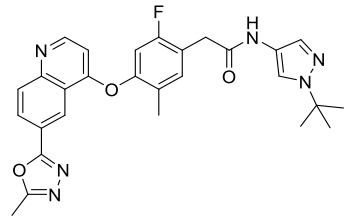
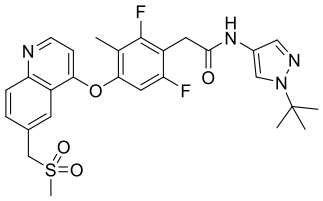
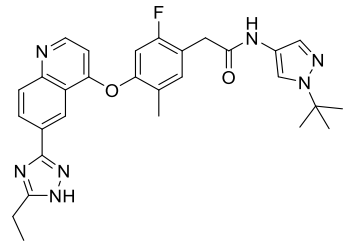
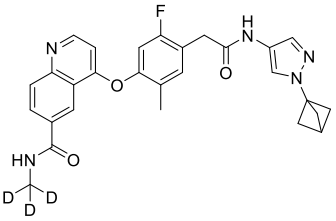
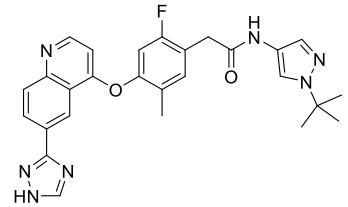
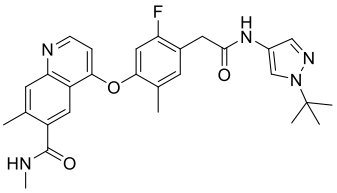
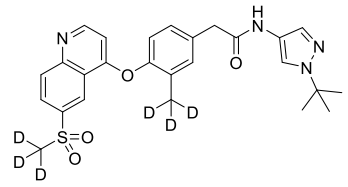
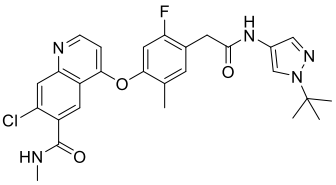
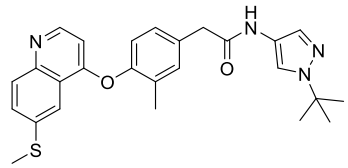
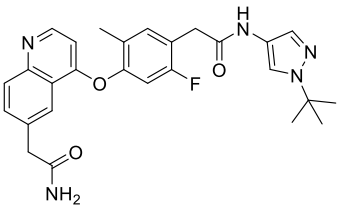
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
219		449	
220	 mezcla racémica de isómeros *cis*	450	
221	 mezcla racémica de isómeros *trans*	451	
222		452	
223		453	
224	 enantiómero 1	454	

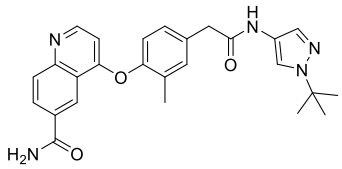
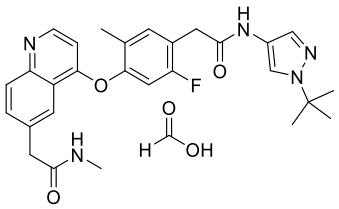
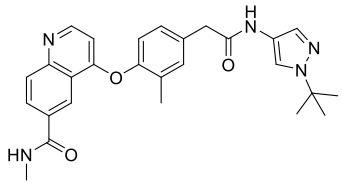
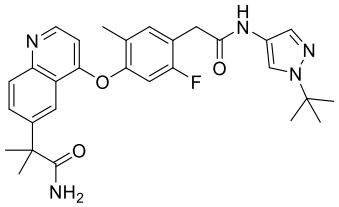
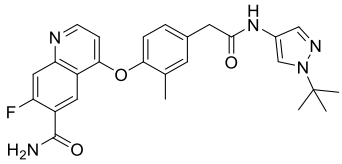
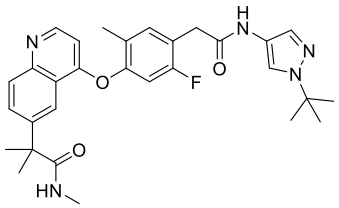
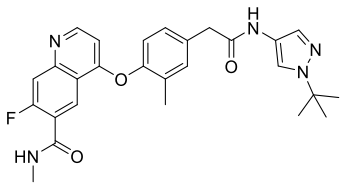
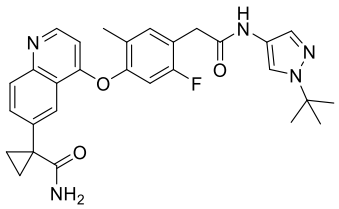
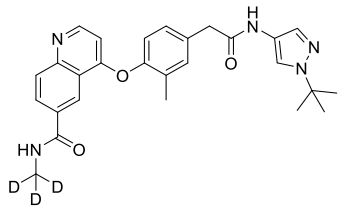
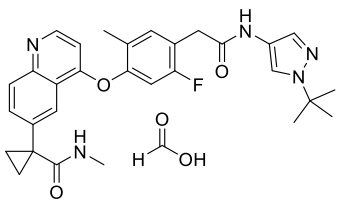
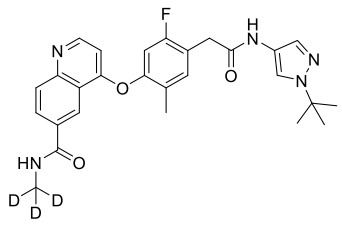
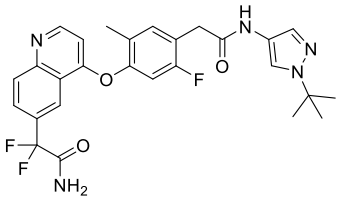
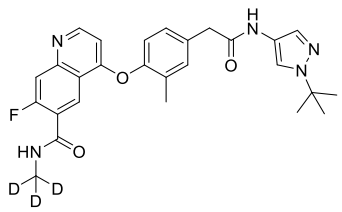
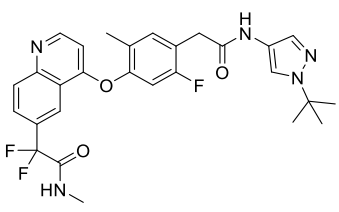
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
225	 enantiómero 2	455	
226		456	
227		457	
228		458	
229		459	
230		460	
462		461	

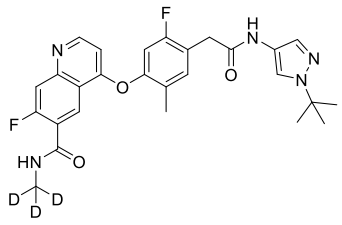
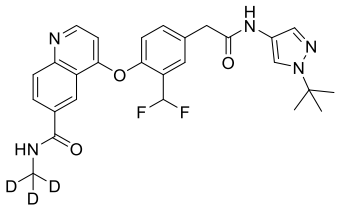
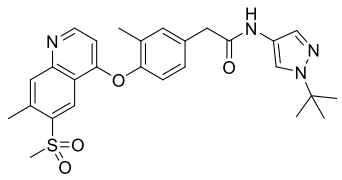
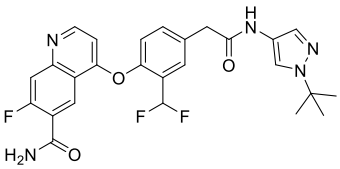
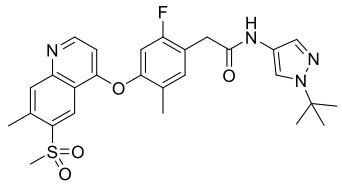
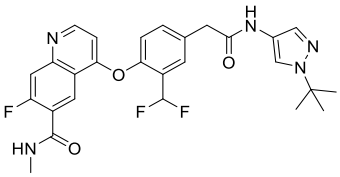
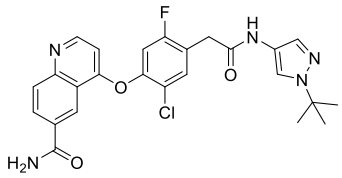
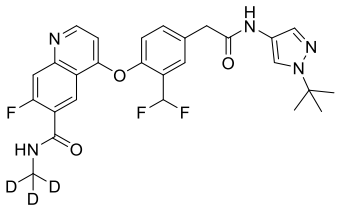
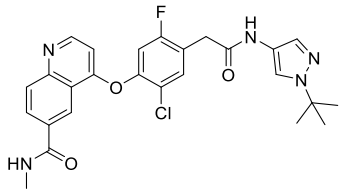
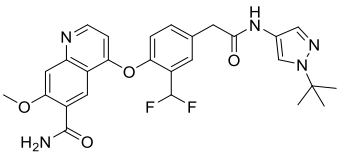
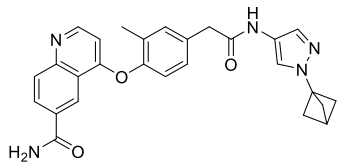
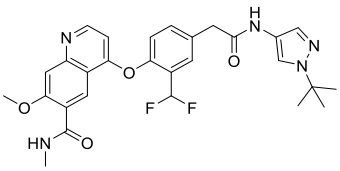
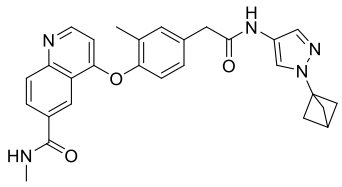
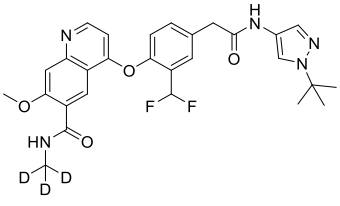
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
463		543	 enantiómero 1
464		544	 enantiómero 2
465		545	 enantiómero 1
466	 enantiómero 1	546	 enantiómero 2
467	 enantiómero 2	547	 enantiómero 1
468		548	 enantiómero 2

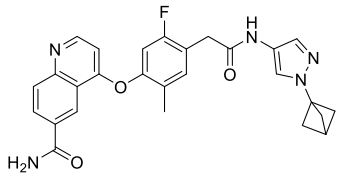
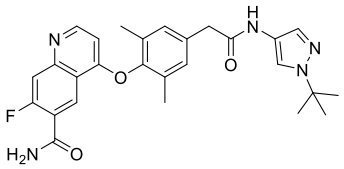
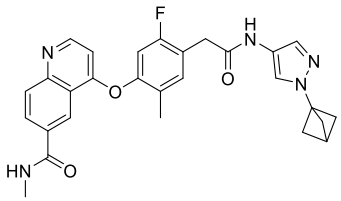
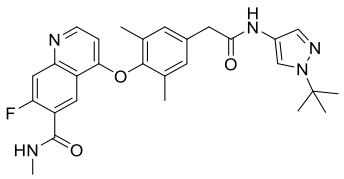
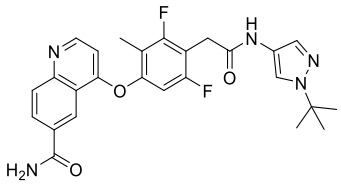
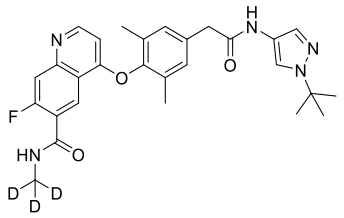
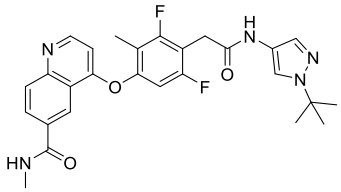
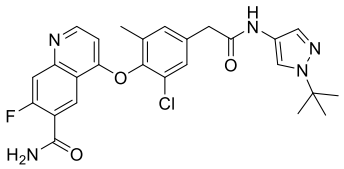
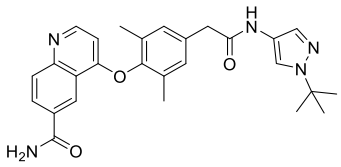
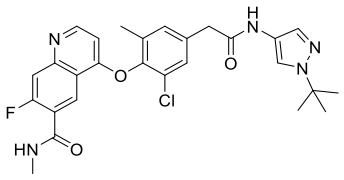
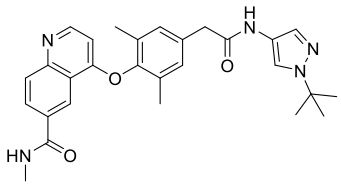
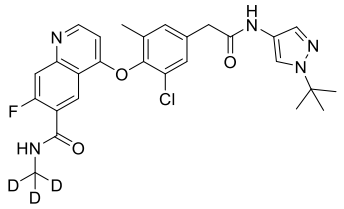
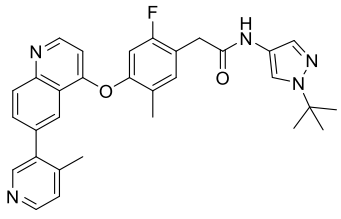
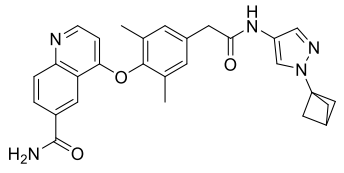
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
469		549	 enantiómero 1
470		550	 enantiómero 2
471		551	 enantiómero 1
472		552	 enantiómero 2
473		553	 enantiómero 2
474		554	 enantiómero 1

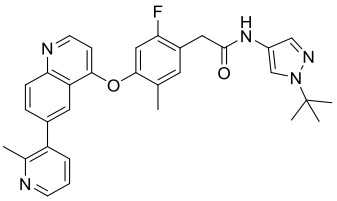
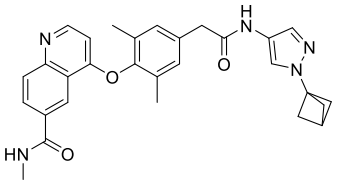
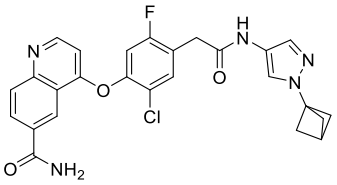
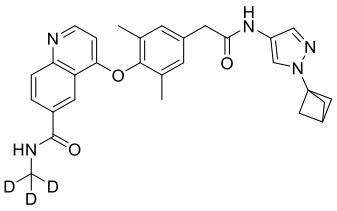
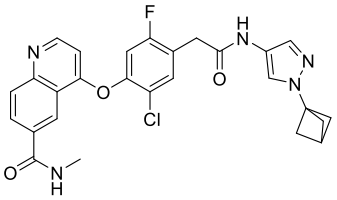
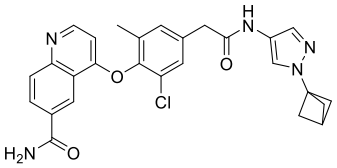
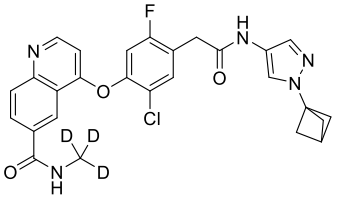
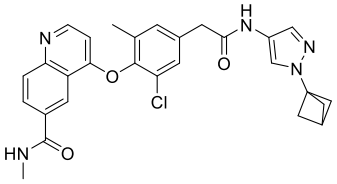
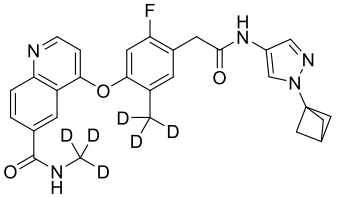
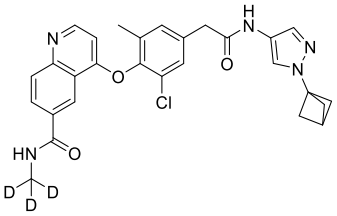
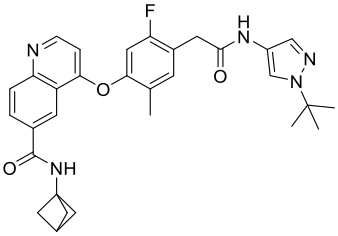
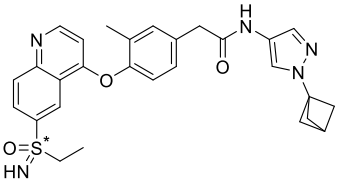
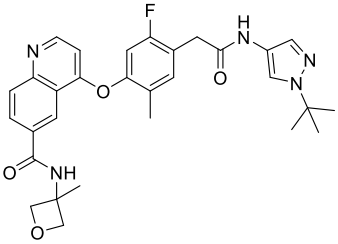
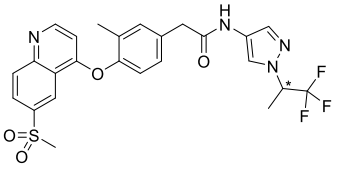
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
475		555	
476		556	
477		557	
478		558	
479		559	
480		560	

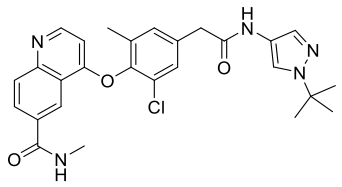
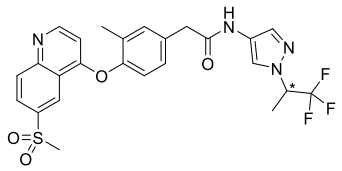
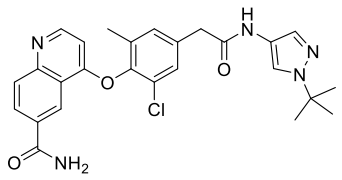
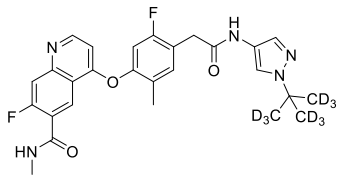
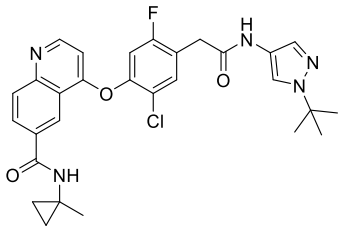
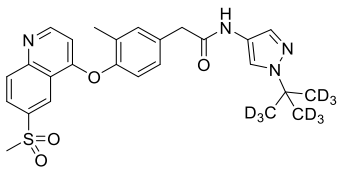
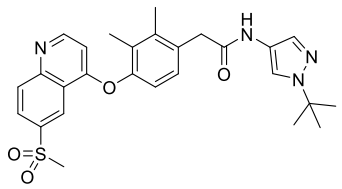
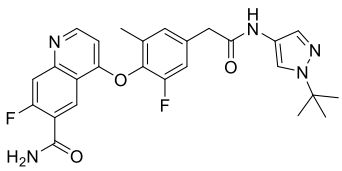
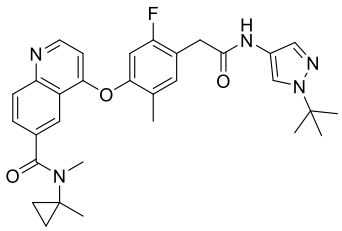
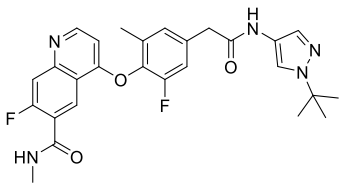
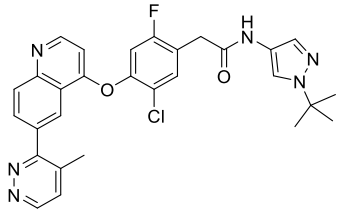
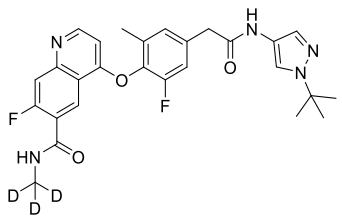
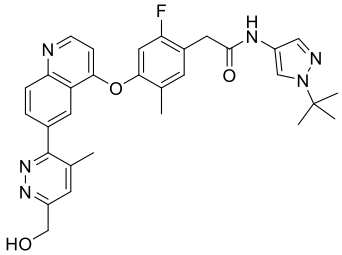
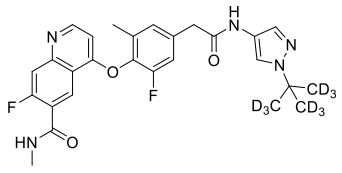
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
481		561	
482		562	
483		563	
484		564	
485		565	
486		566	

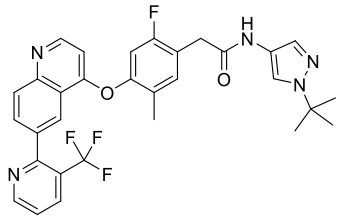
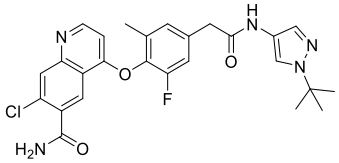
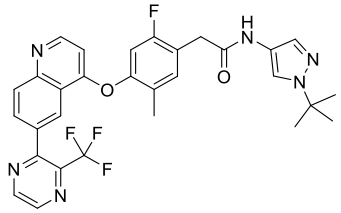
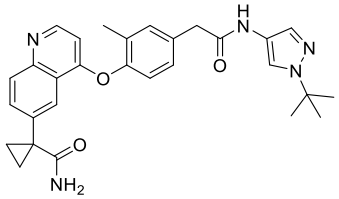
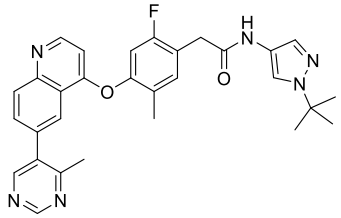
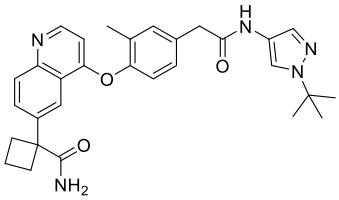
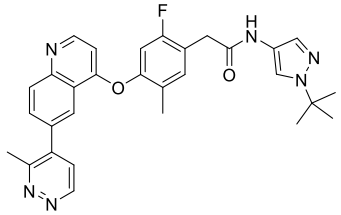
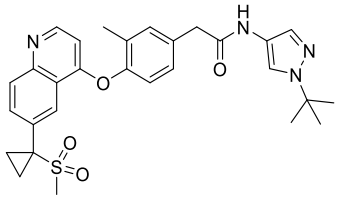
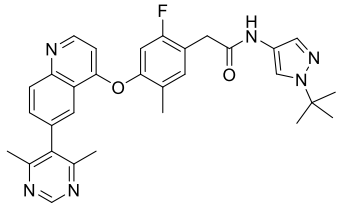
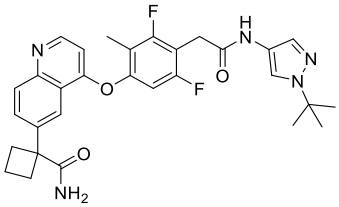
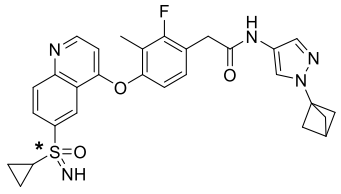
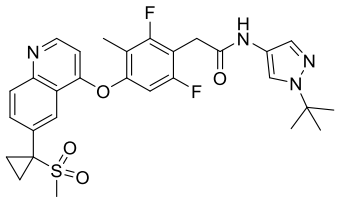
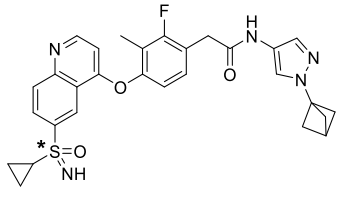
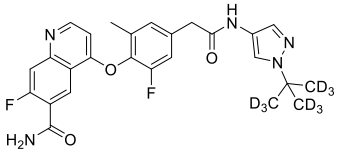
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
487		567	
488		568	
489		569	
490		570	
491		571	
492		572	
493		573	

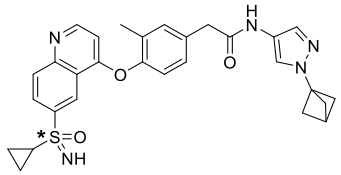
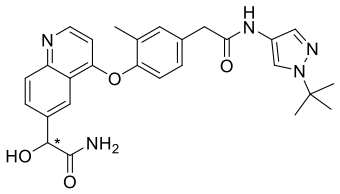
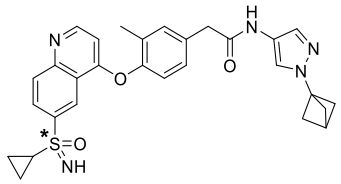
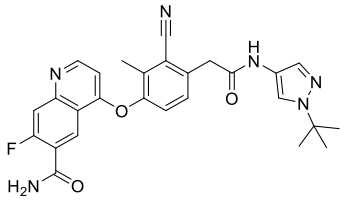
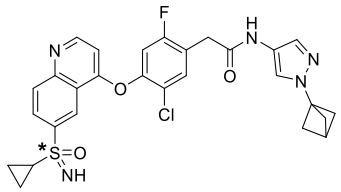
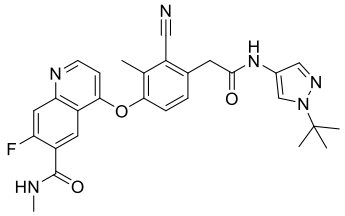
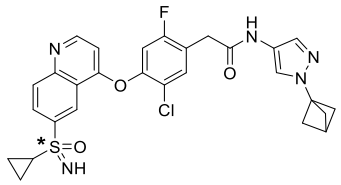
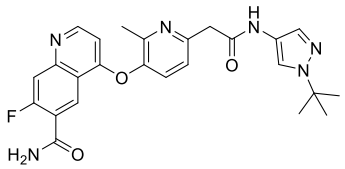
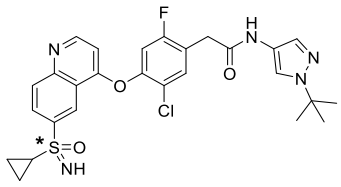
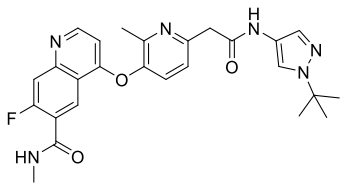
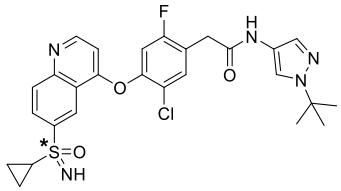
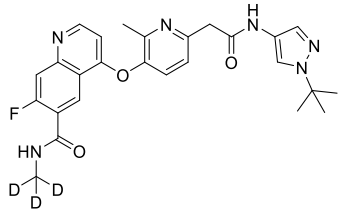
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
494		574	
495		575	
496		576	
497		577	
498		578	
499		579	
500		580	

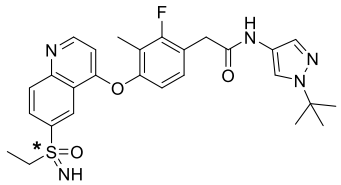
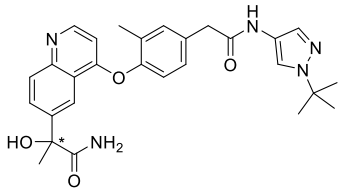
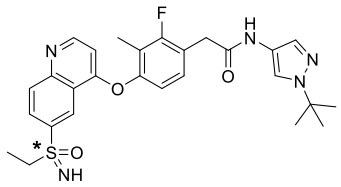
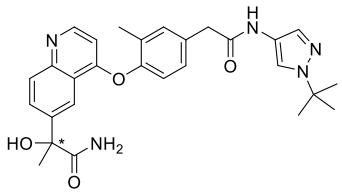
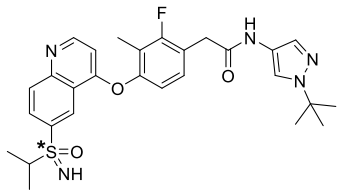
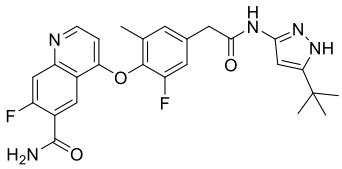
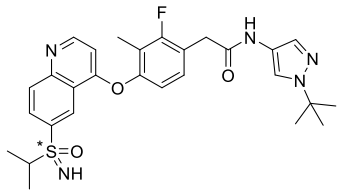
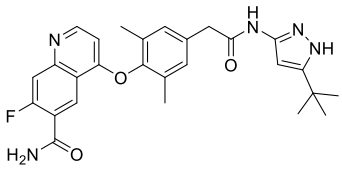
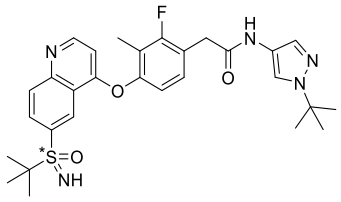
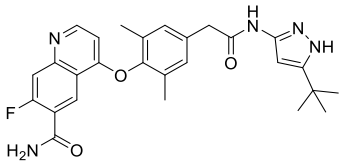
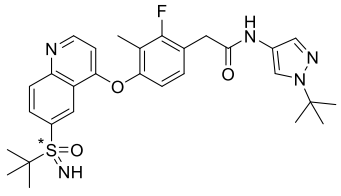
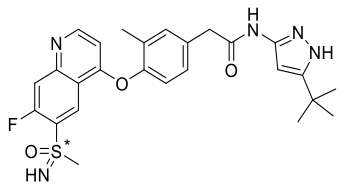
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
501		581	
502		582	
503		583	
504		584	
505		585	
506		586	
507		587	

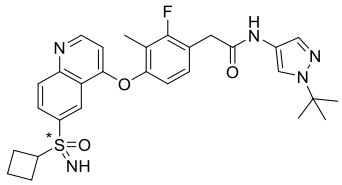
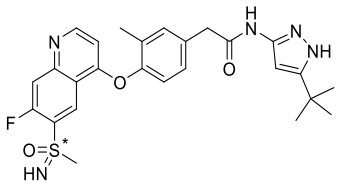
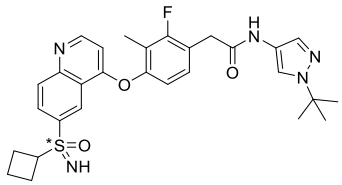
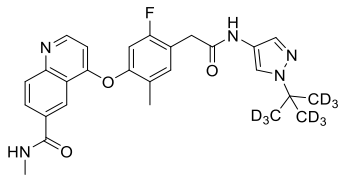
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
508		588	
509		589	
510		590	
511		591	
512		592	
513		593	 enantiómero 2
514		594	 enantiómero 1

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
515		595	 enantiómero 2
516		596	
517		597	
518		598	
519		599	
520		600	
521		601	

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
522		602	
523		603	
524		604	
525		605	
526		606	
527	 enantiómero 1	607	
528	 enantiómero 2	608	

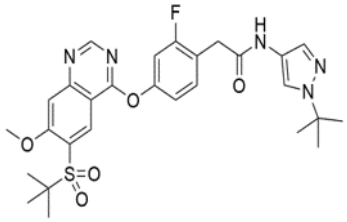
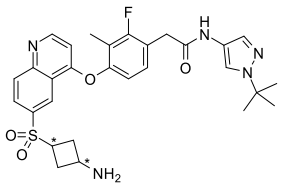
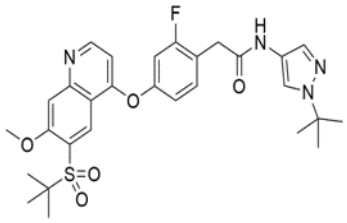
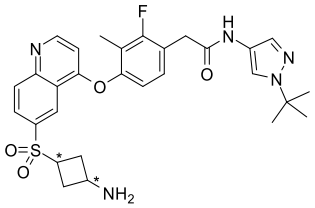
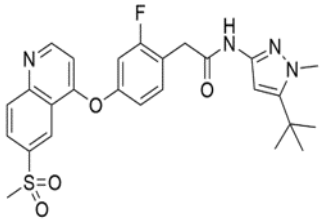
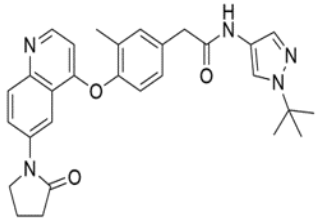
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
529	 enantiómero 1	609	 enantiómero 1
530	 enantiómero 2	610	
531	 enantiómero 1	611	
532	 enantiómero 2	612	
533	 enantiómero 1	613	
534	 enantiómero 2	614	

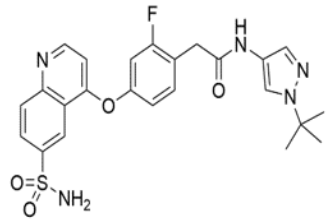
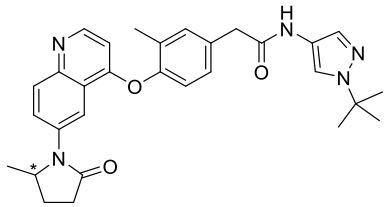
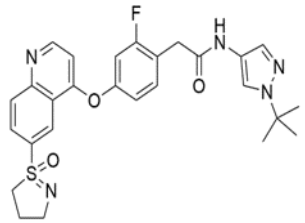
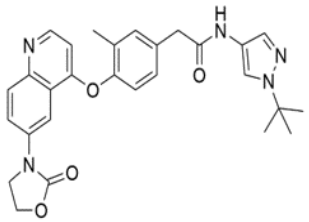
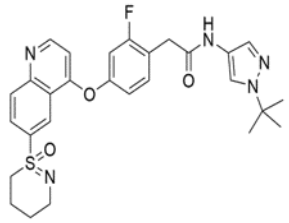
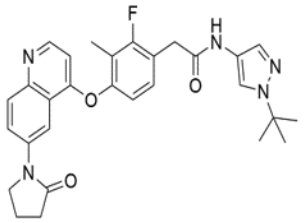
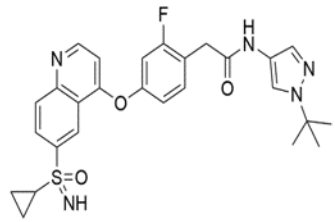
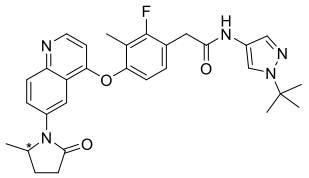
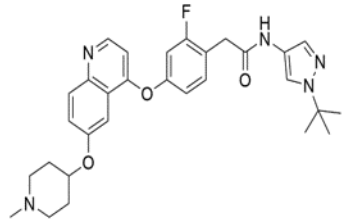
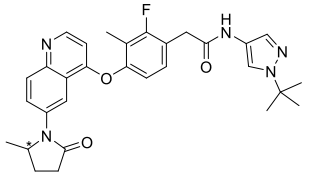
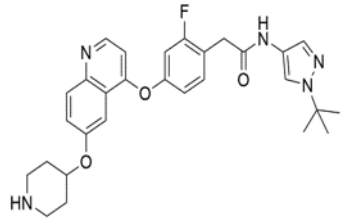
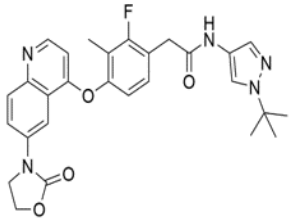
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
535	 enantiómero 1	615	 enantiómero 1
536	 enantiómero 2	616	 enantiómero 2
537	 enantiómero 1	617	
538	 enantiómero 2	618	
539	 enantiómero 1	619	
540	 enantiómero 2	620	 enantiómero 1

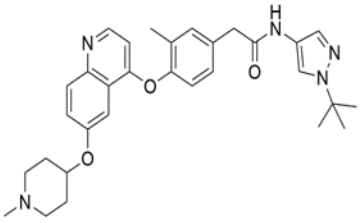
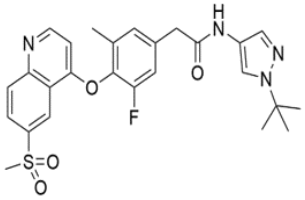
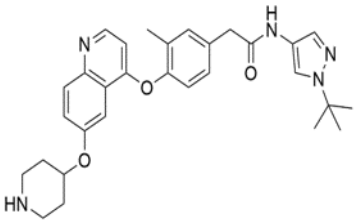
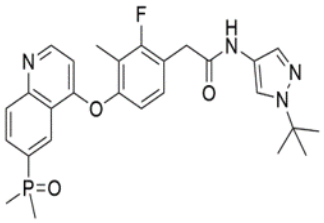
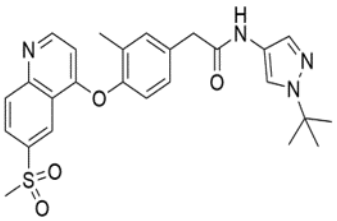
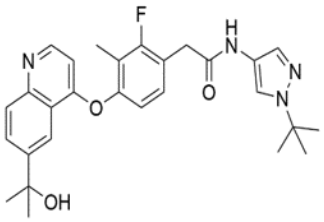
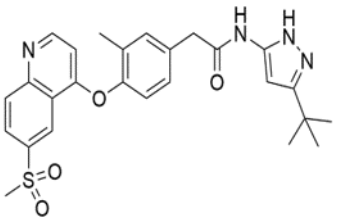
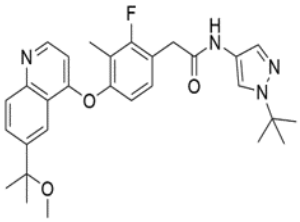
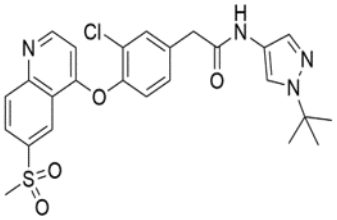
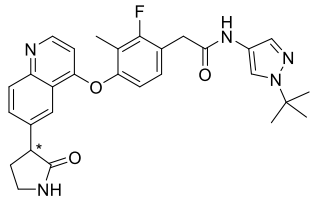
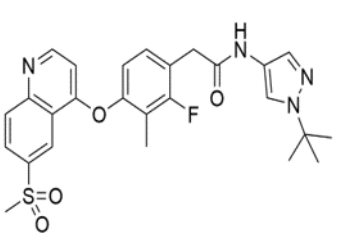
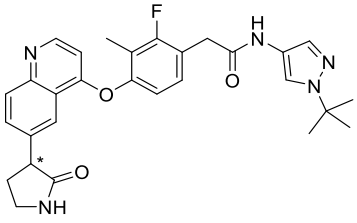
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
541	 enantiómero 1	621	 enantiómero 2
542	 enantiómero 2	622	

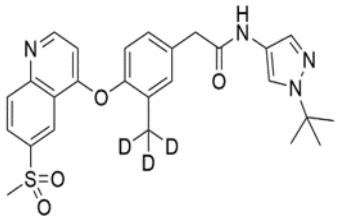
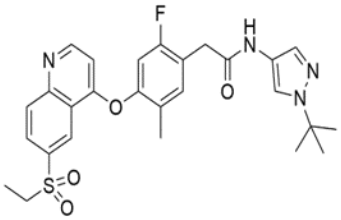
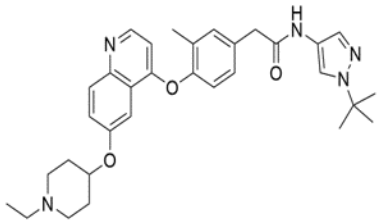
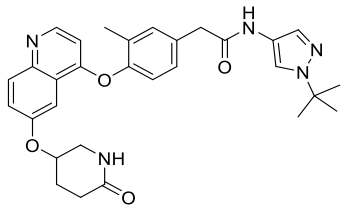
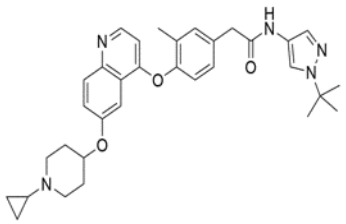
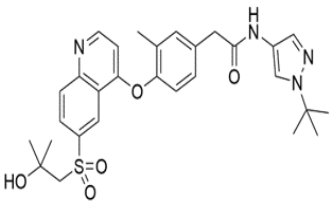
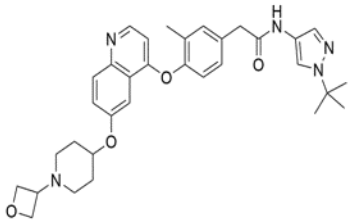
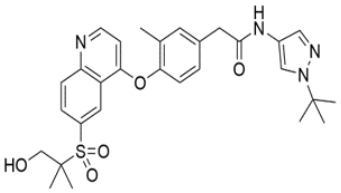
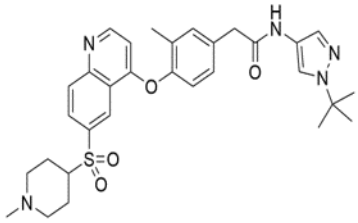
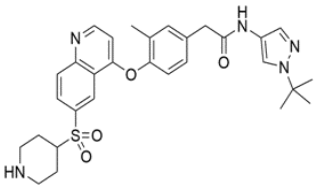
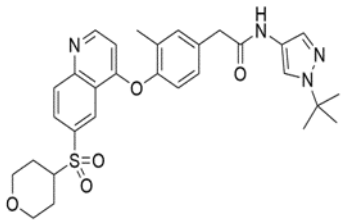
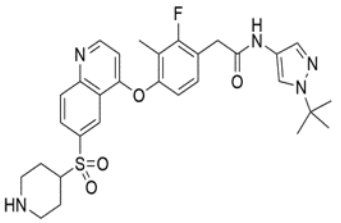
En un trigésimo quinto aspecto de la primera realización, el compuesto se selecciona entre los compuestos de la tabla 2.

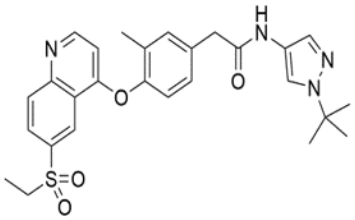
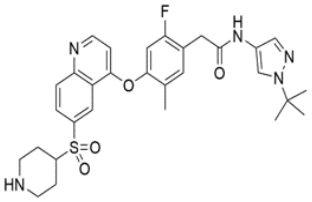
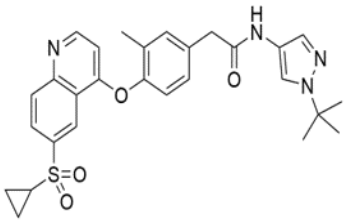
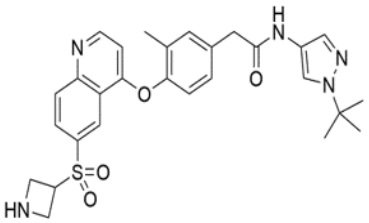
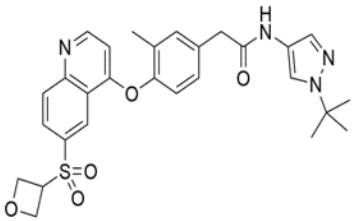
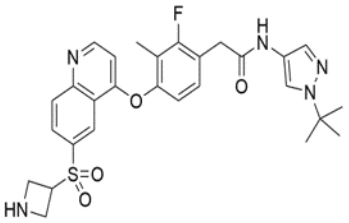
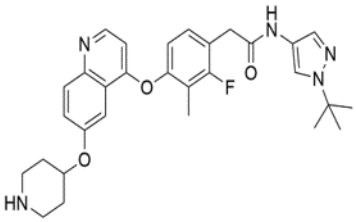
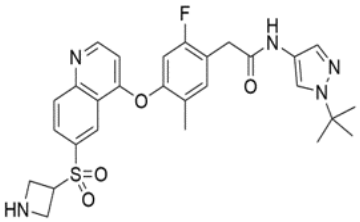
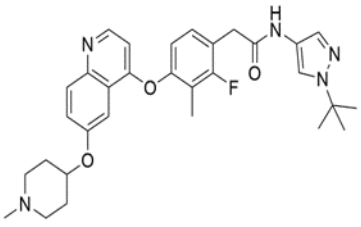
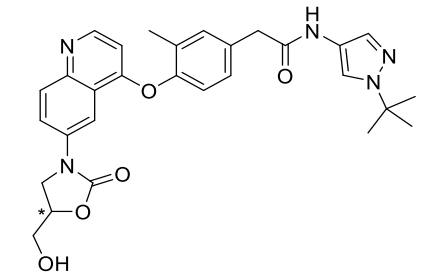
Tabla 2.

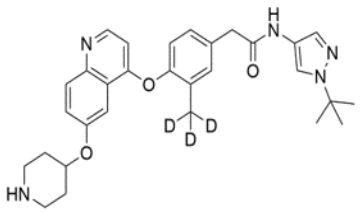
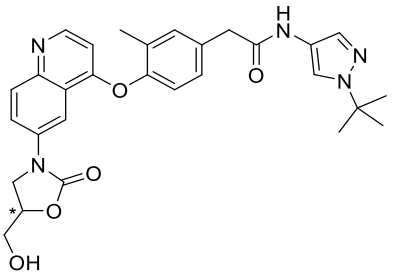
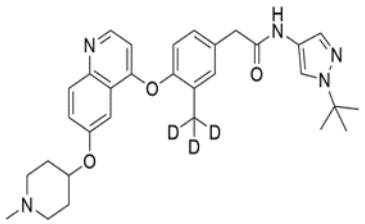
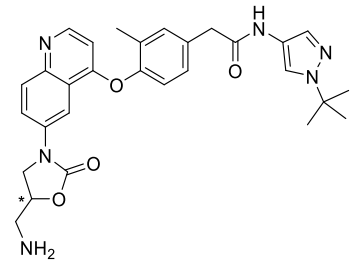
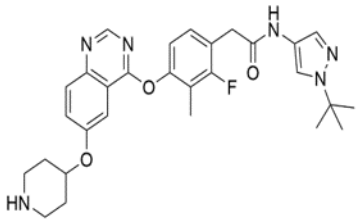
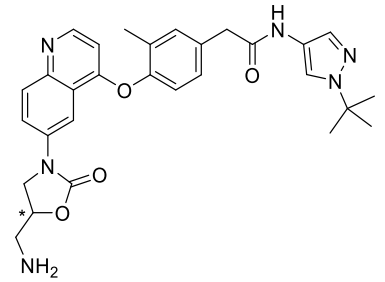
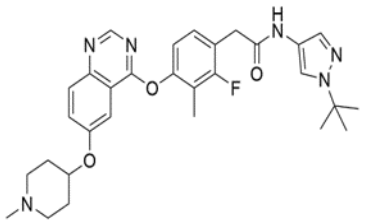
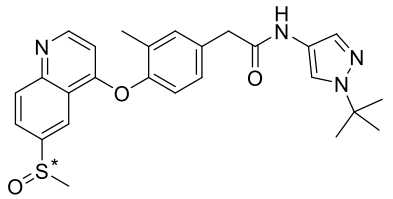
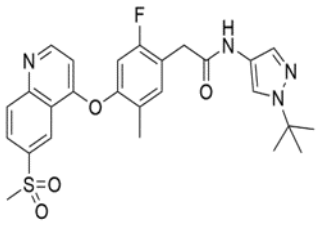
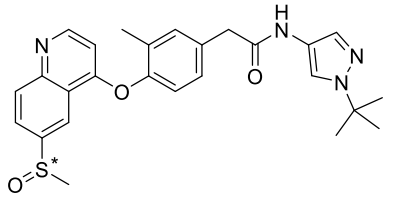
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
2		287	 diastereómero 1
3		288	 diastereómero 2
40		290	

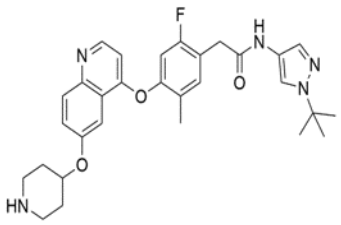
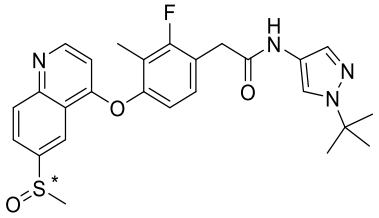
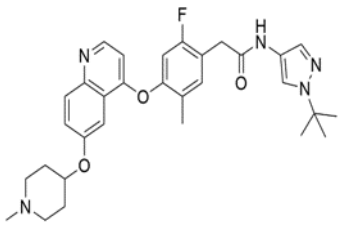
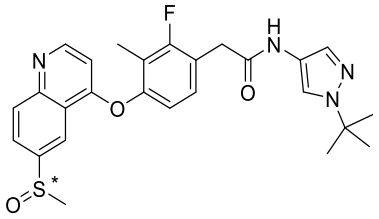
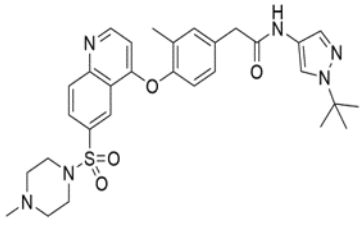
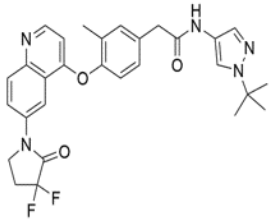
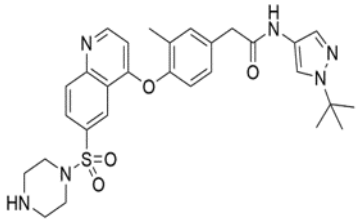
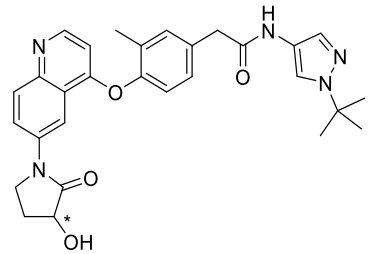
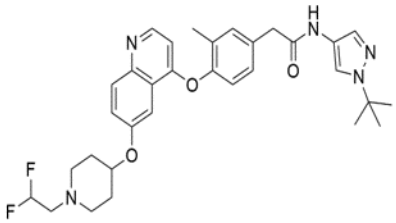
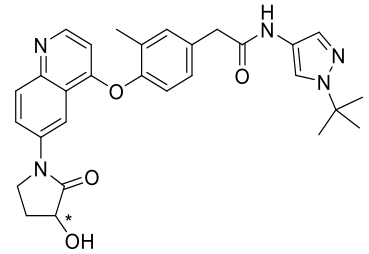
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
46		291	 enantiómero 1
66		293	
67		295	
72		296	 enantiómero 1
79		297	 enantiómero 2
81		298	

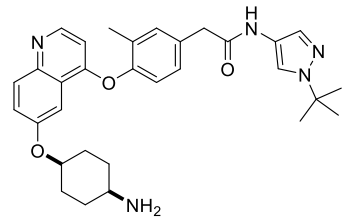
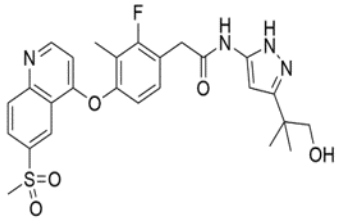
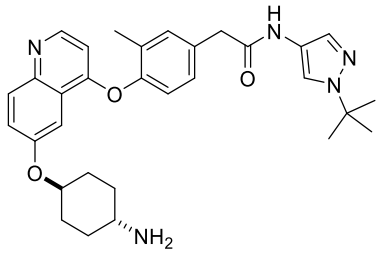
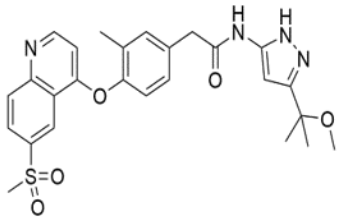
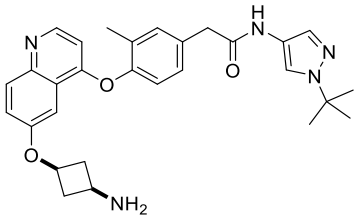
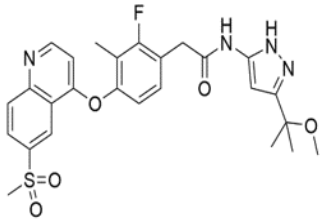
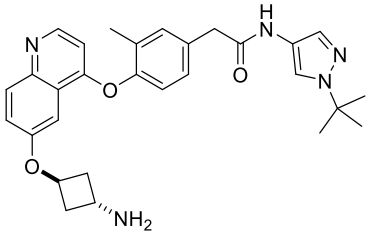
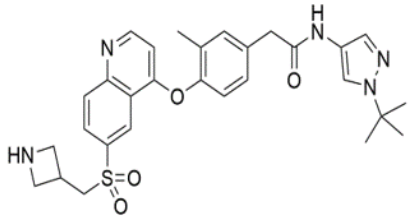
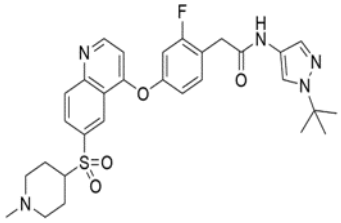
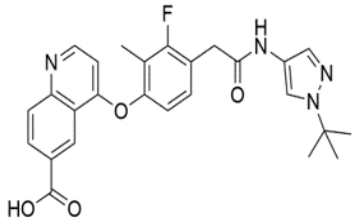
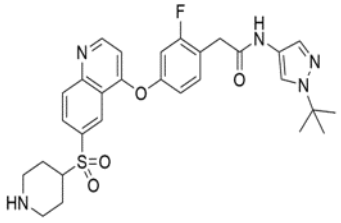
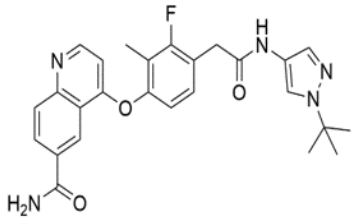
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
82		299	
83		300	
86		302	
87		303	
89		304	 enantiómero 1
91		305	 enantiómero 2

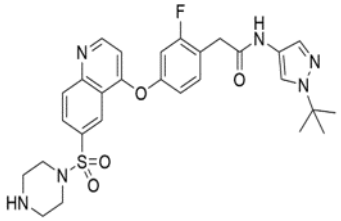
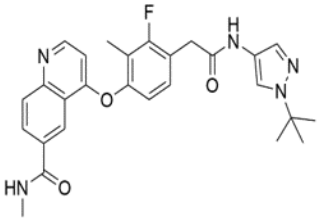
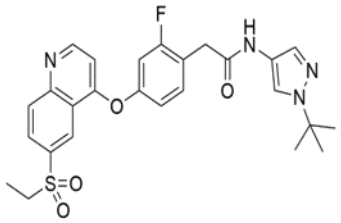
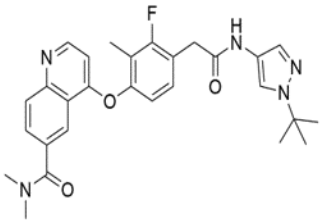
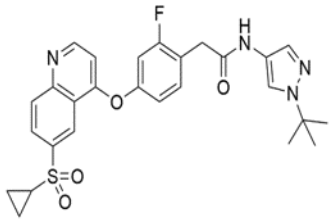
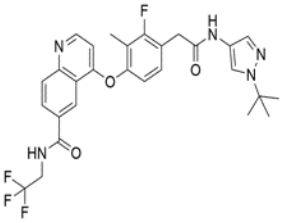
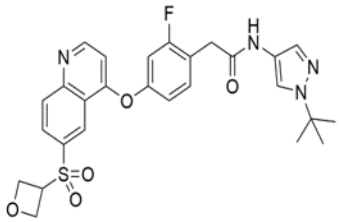
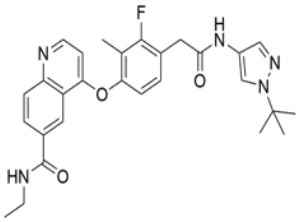
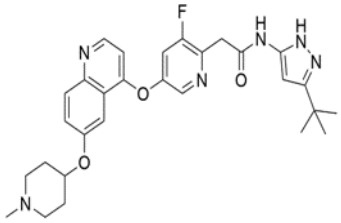
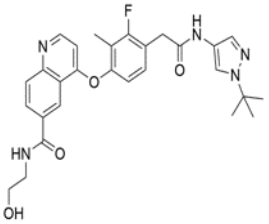
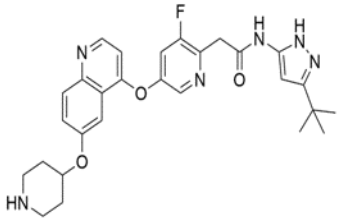
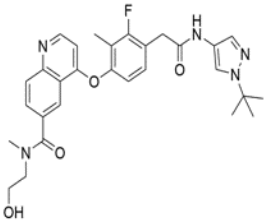
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
93		306	
94		307	
95		309	
96		310	
97		311	
98		312	

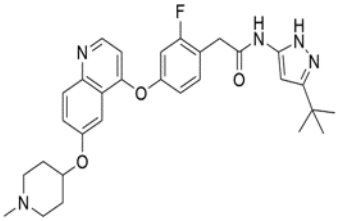
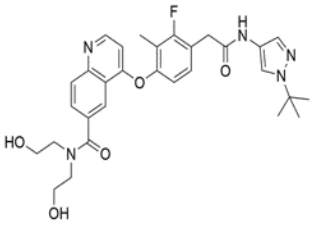
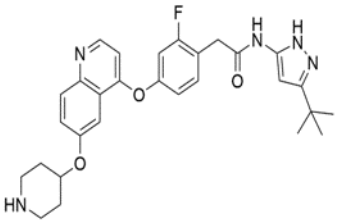
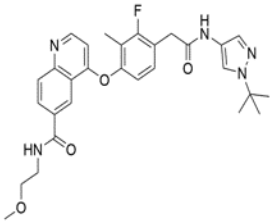
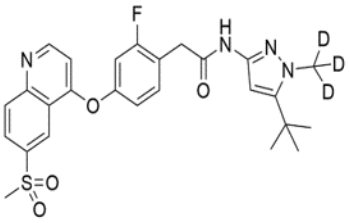
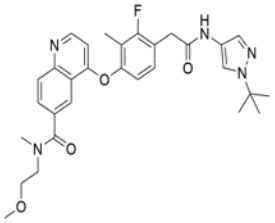
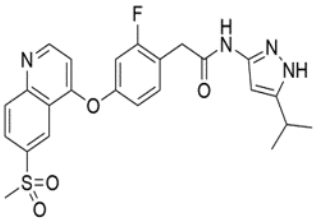
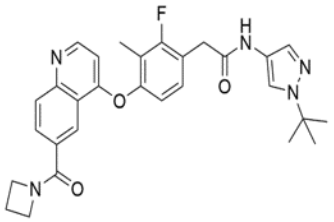
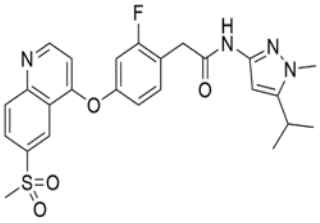
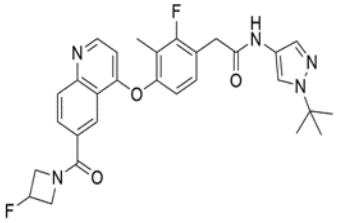
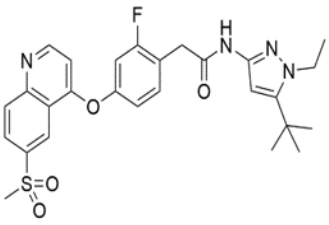
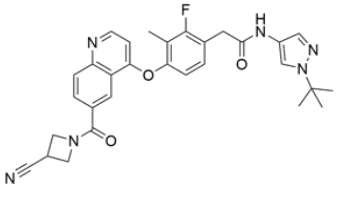
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
99		313	
100		314	
101		315	
102		316	
103		317	 enantiómero 1

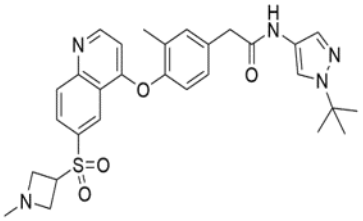
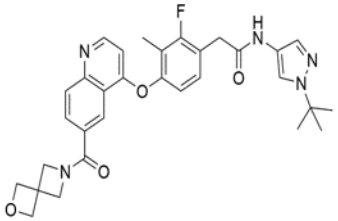
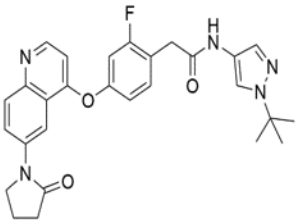
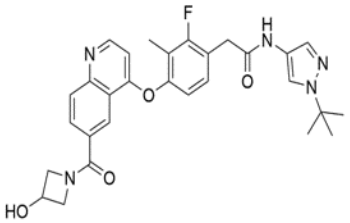
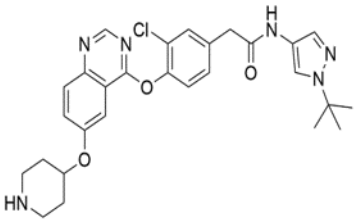
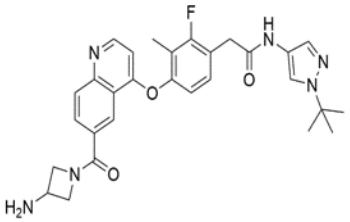
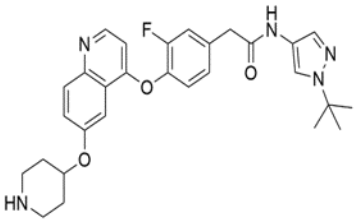
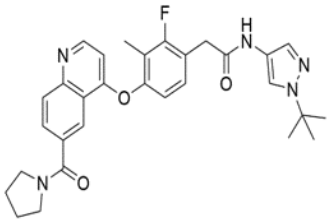
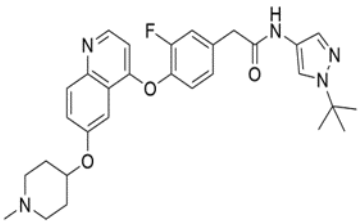
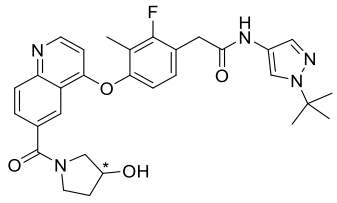
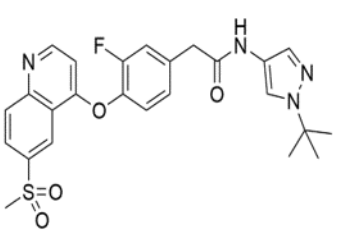
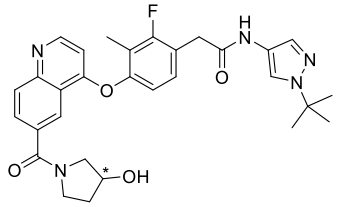
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
104		318	 enantiómero 2
105		319	 enantiómero 1
106		320	 enantiómero 2
107		321	 enantiómero 1
113		322	 enantiómero 2

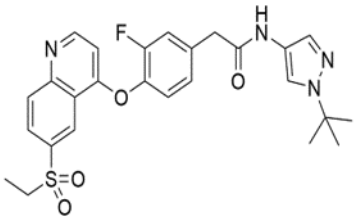
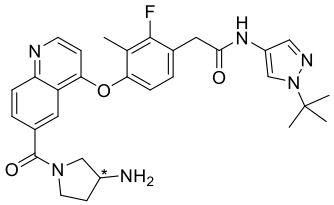
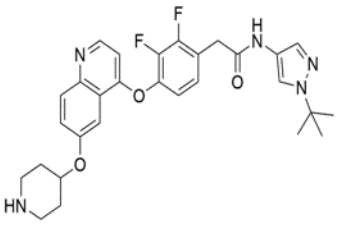
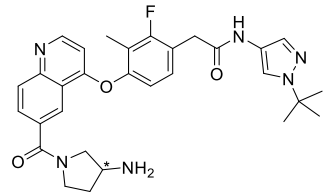
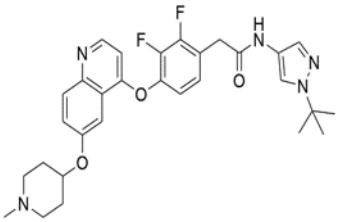
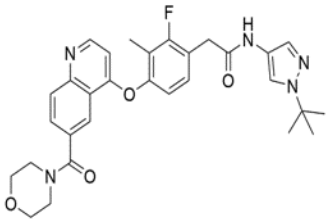
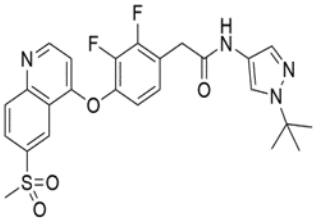
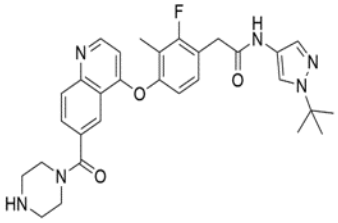
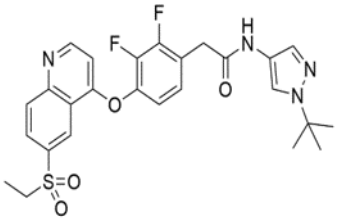
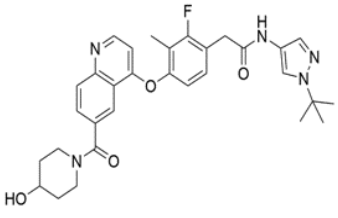
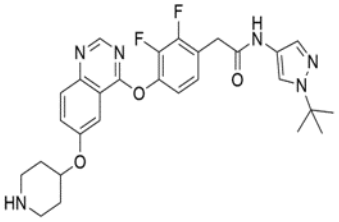
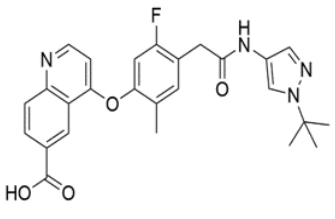
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
114		323	 enantiómero 1
115		324	 enantiómero 2
118		325	
119		326	 enantiómero 1
120		327	 enantiómero 2

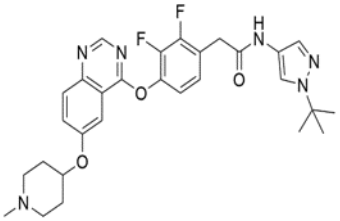
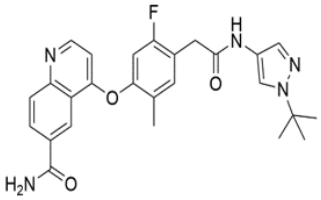
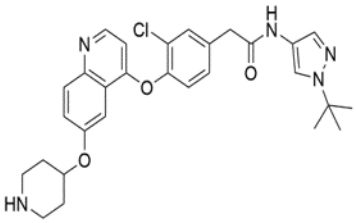
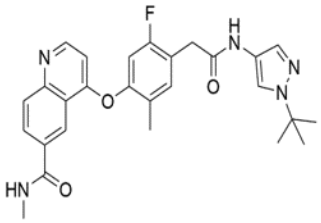
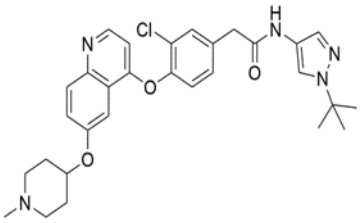
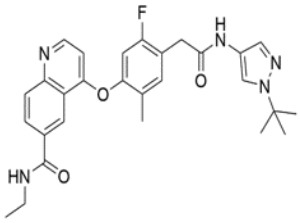
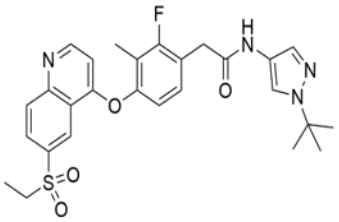
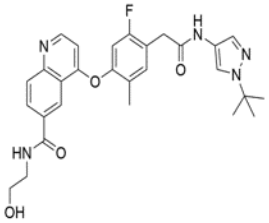
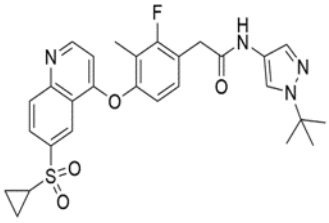
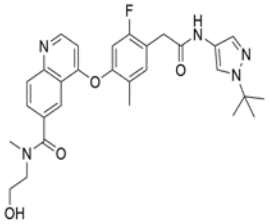
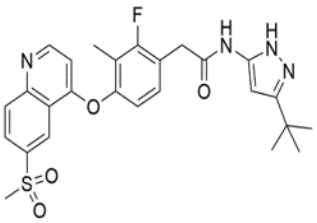
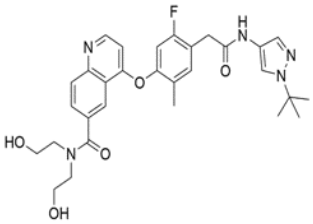
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
121		329	
122		330	
123		331	
124		332	
125		333	
127		334	

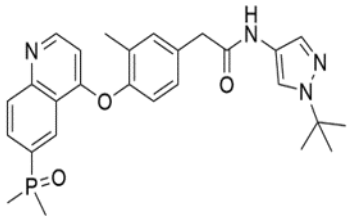
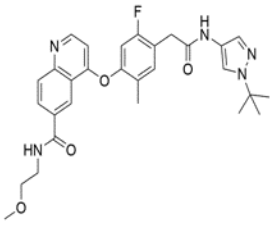
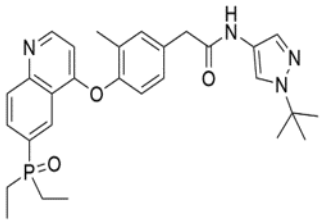
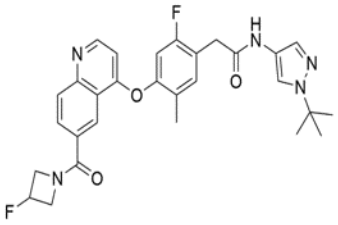
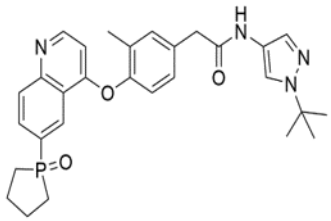
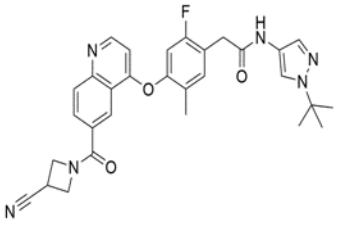
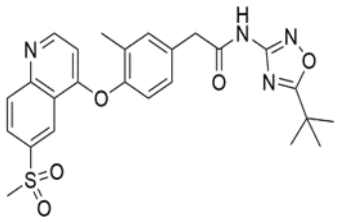
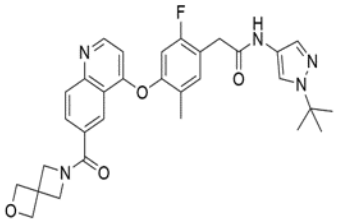
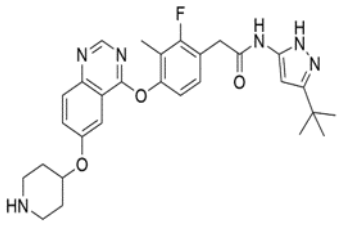
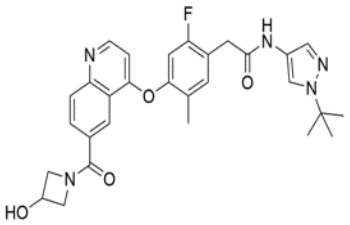
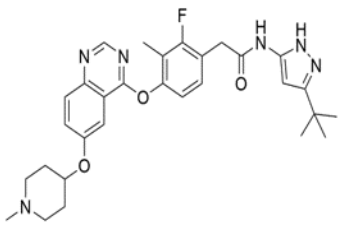
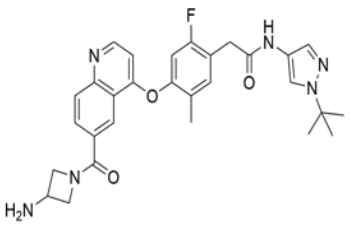
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
128		335	
130		336	
131		337	
132		338	
134		339	
135		340	

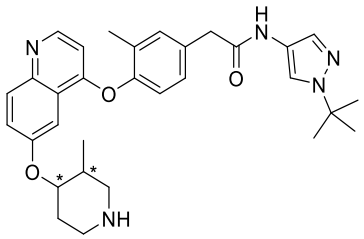
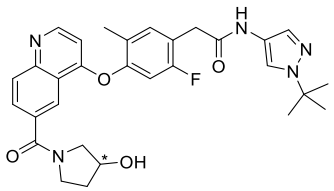
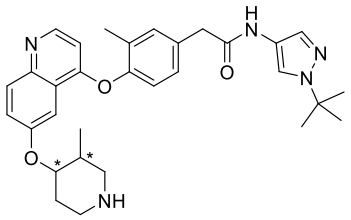
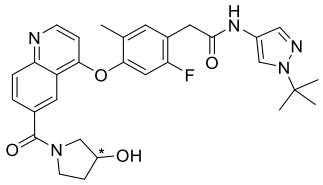
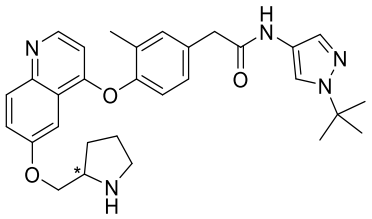
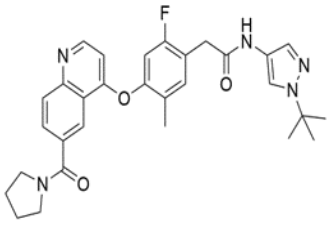
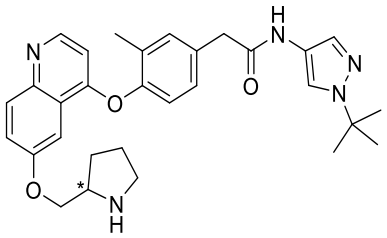
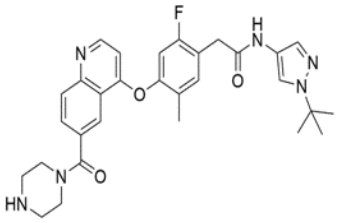
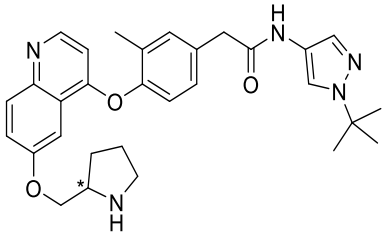
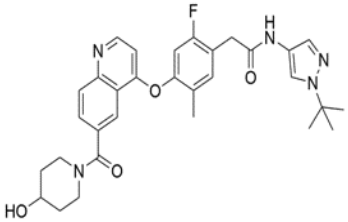
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
136		341	
137		342	
142		343	
143		344	
144		345	
147		346	

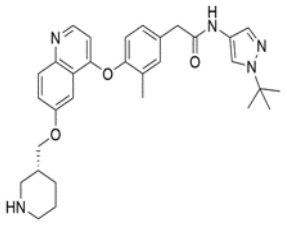
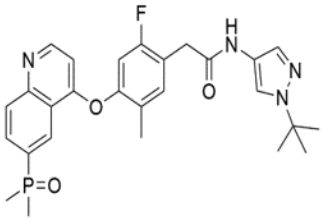
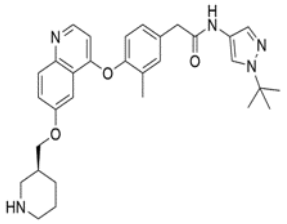
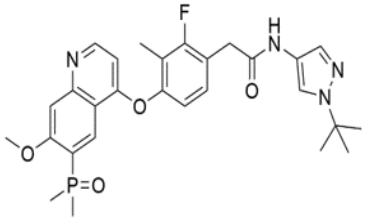
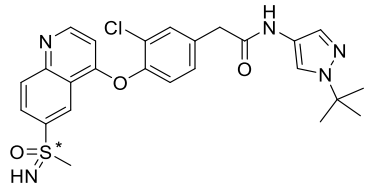
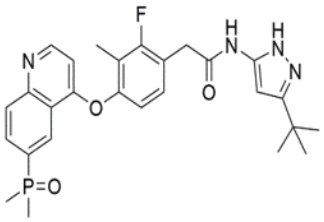
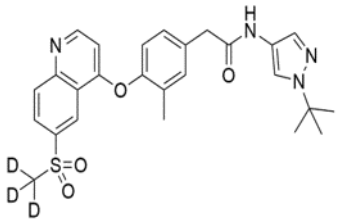
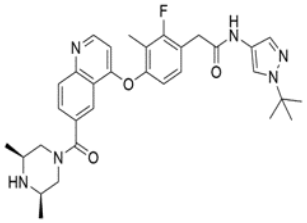
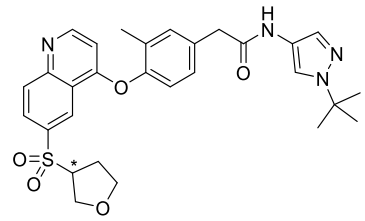
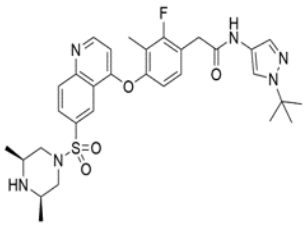
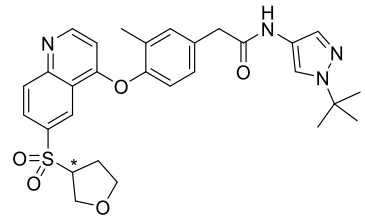
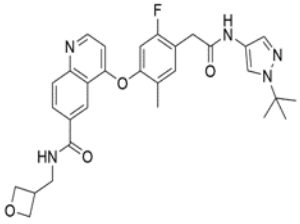
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
149		347	
152		348	
158		349	
161		350	
162		351	 enantiómero 1
163		352	 enantiómero 2

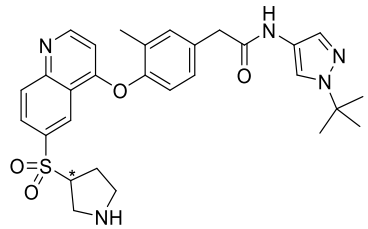
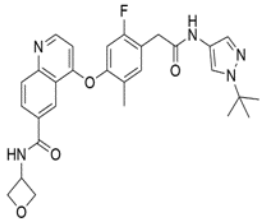
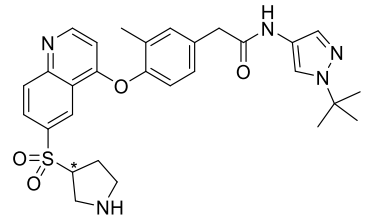
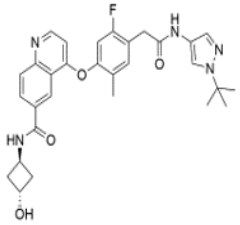
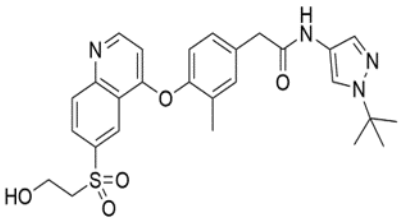
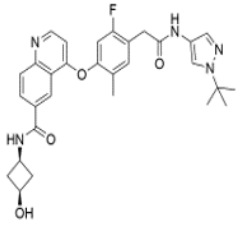
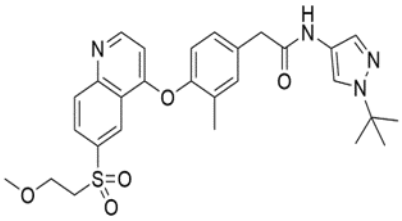
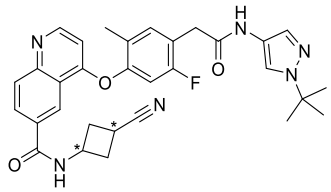
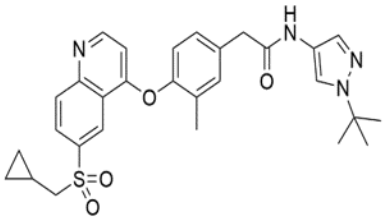
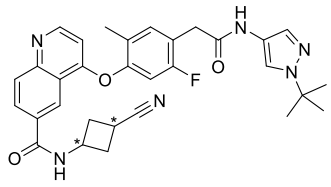
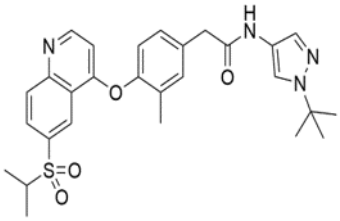
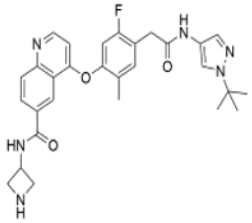
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
164		353	 enantiómero 1
165		354	 enantiómero 2
166		355	
167		356	
168		357	
169		358	

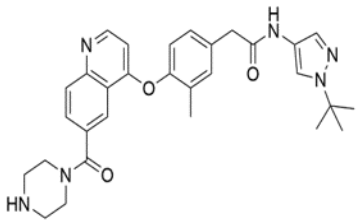
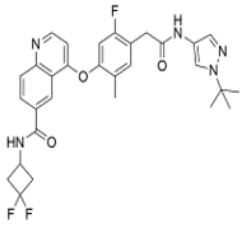
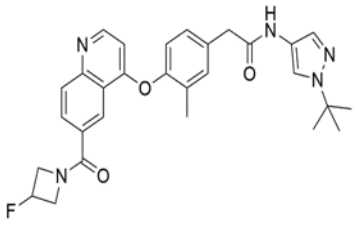
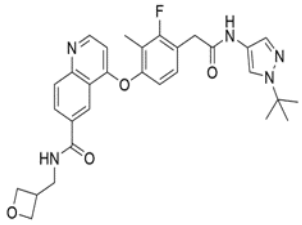
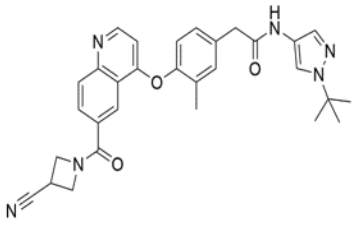
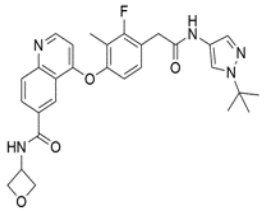
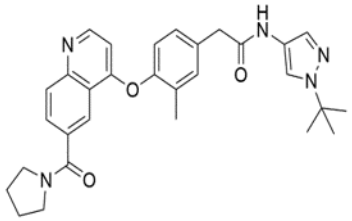
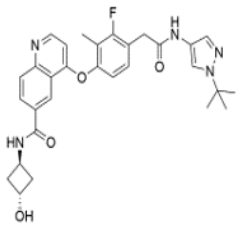
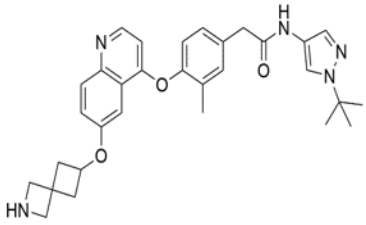
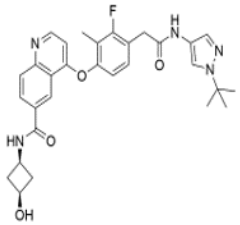
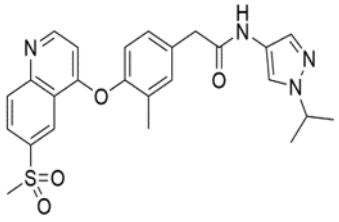
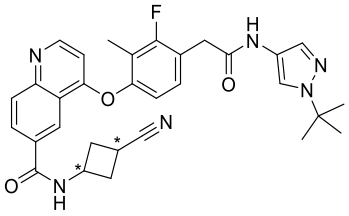
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
170		359	
171		360	
172		363	
173		364	
174		365	
175		366	

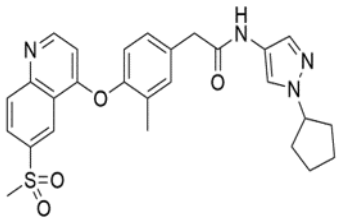
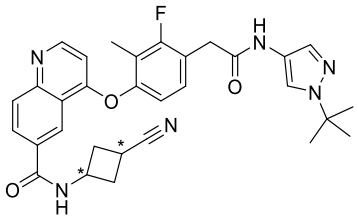
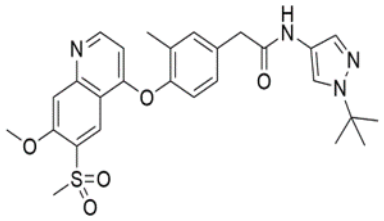
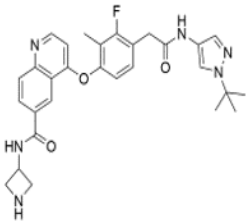
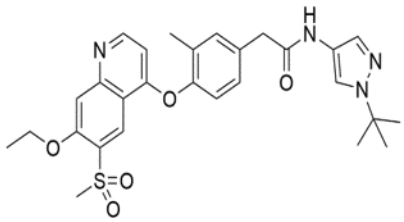
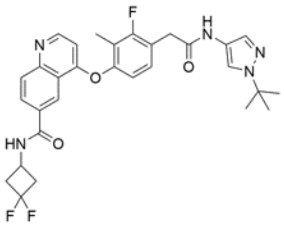
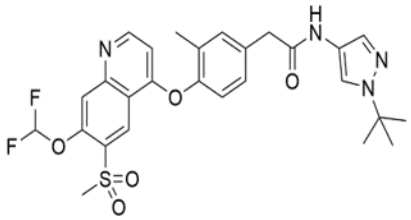
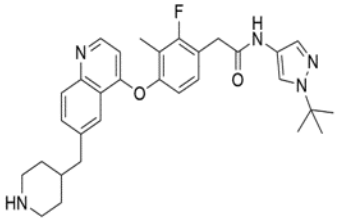
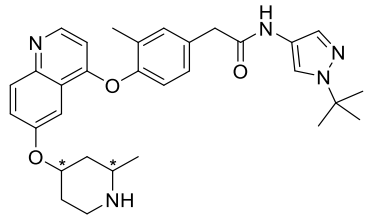
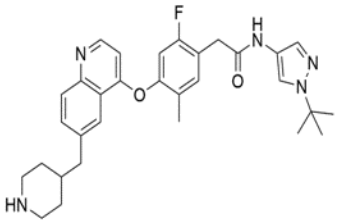
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
179		367	
180		370	
181		371	
182		372	
185		373	
186		374	

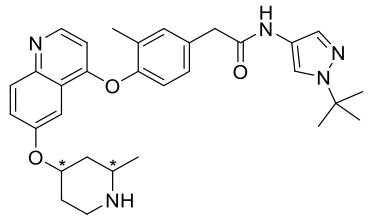
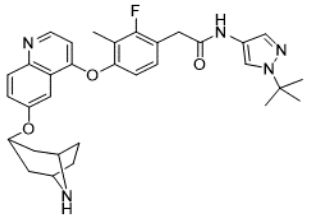
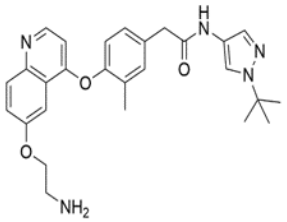
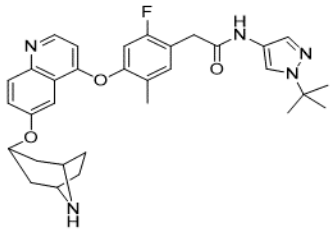
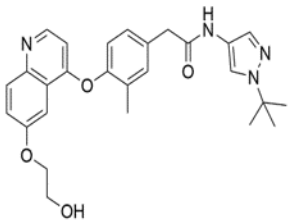
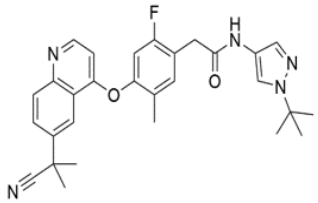
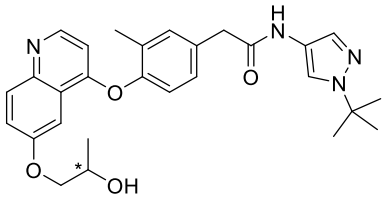
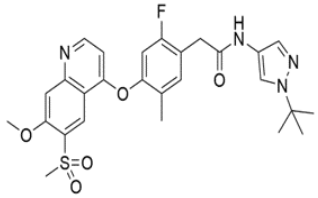
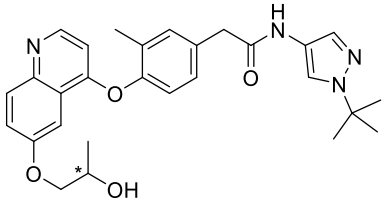
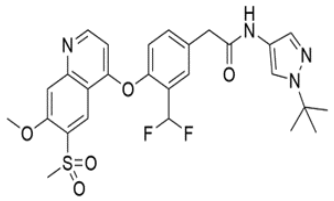
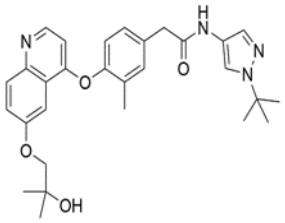
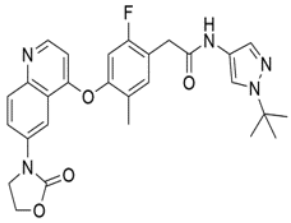
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
187	 mezcla racémica de isómeros *trans*	375	 enantiómero 1
188	 mezcla racémica de isómeros *cis*	376	 enantiómero 2
190	 enantiómero 2	377	
191	 enantiómero 1	379	
193	 enantiómero 2	380	

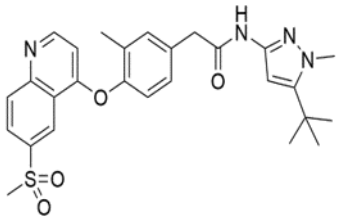
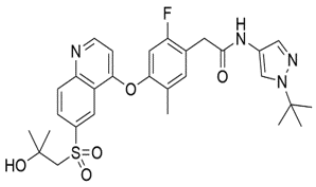
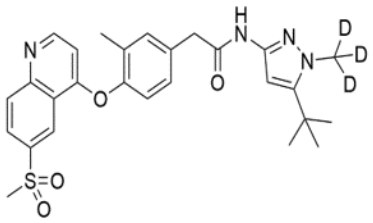
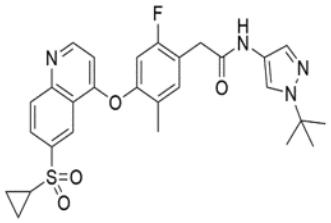
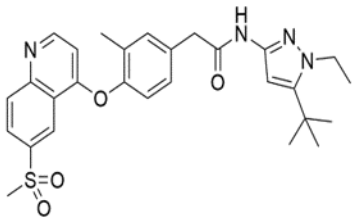
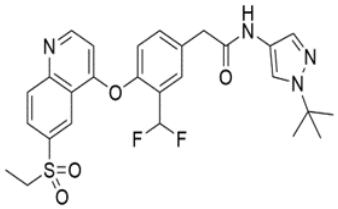
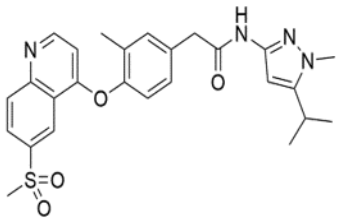
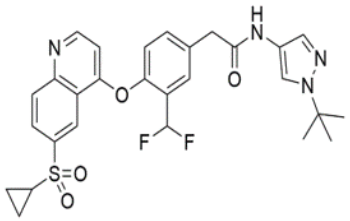
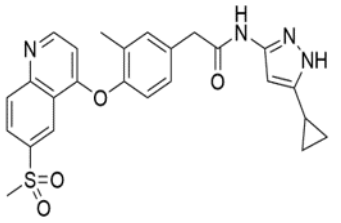
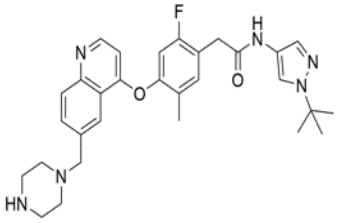
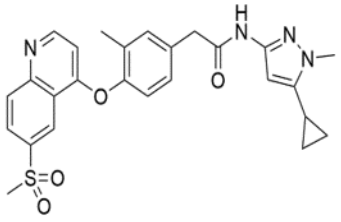
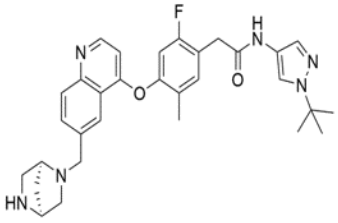
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
194		381	
195		382	
197	 enantiómero 2	383	
198		385	
199	 enantiómero 1	387	
200	 enantiómero 2	391	

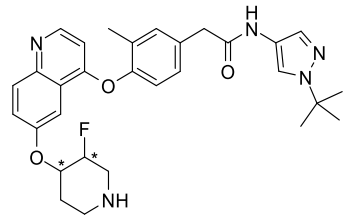
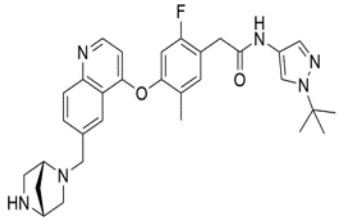
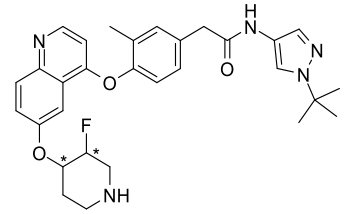
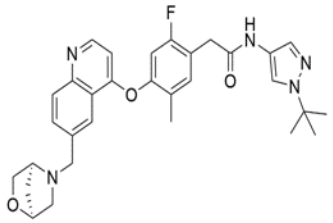
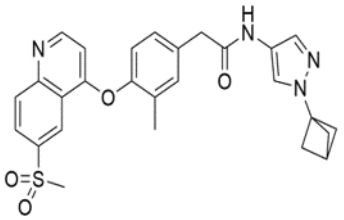
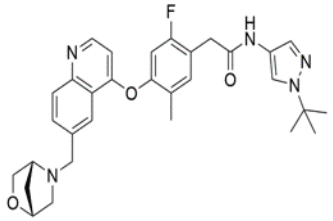
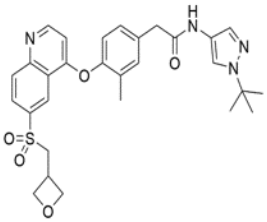
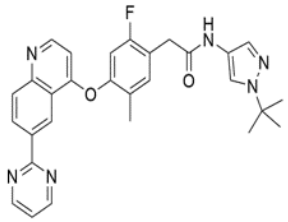
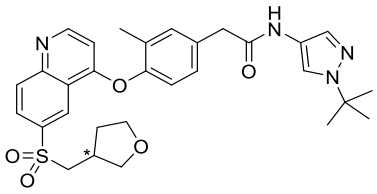
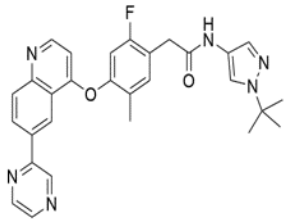
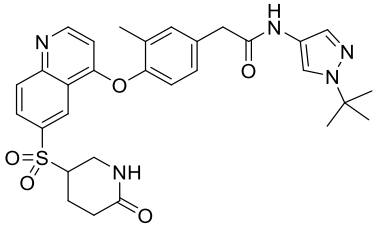
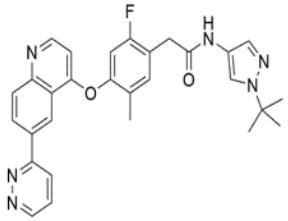
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
201	 enantiómero 1	392	
202	 enantiómero 2	393	
203		394	
204		395	 diastereómero 2
205		396	 diastereómero 1
206		397	

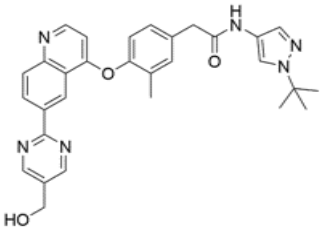
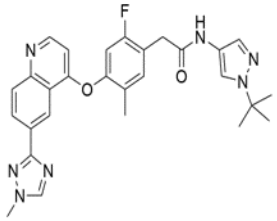
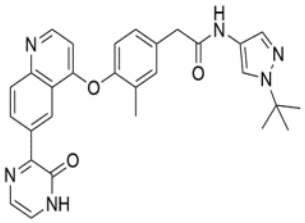
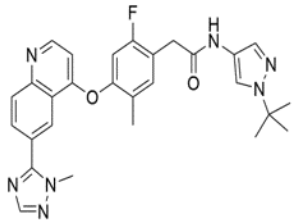
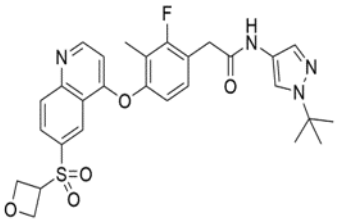
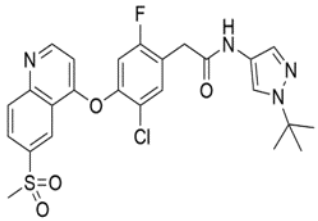
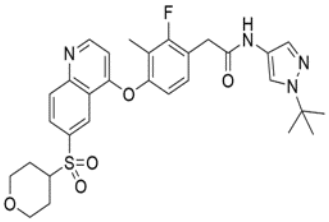
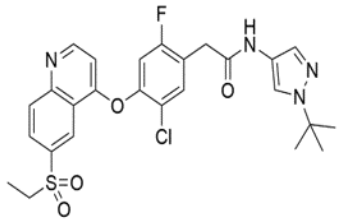
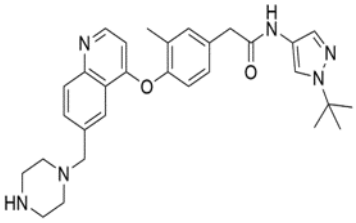
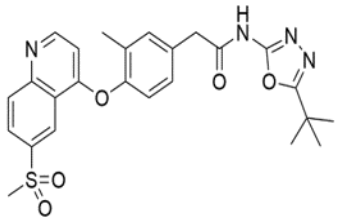
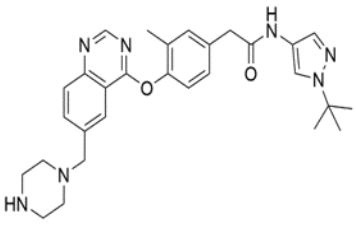
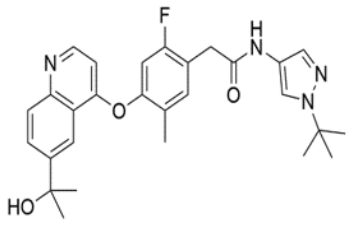
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
207		398	
208		399	
209		400	
210		401	
211		402	
212		403	 diastereómero 1

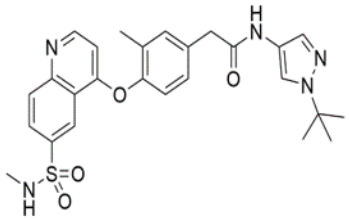
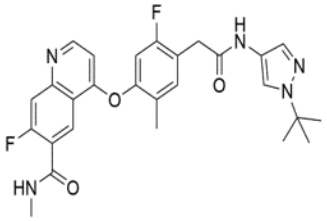
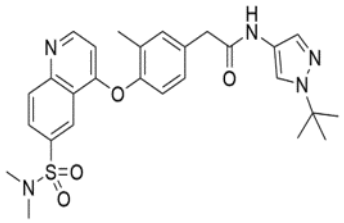
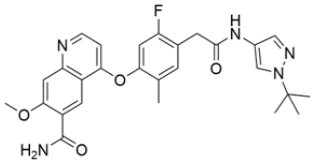
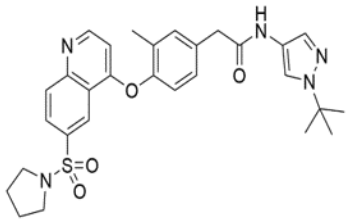
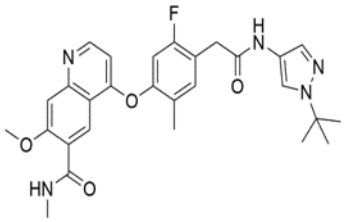
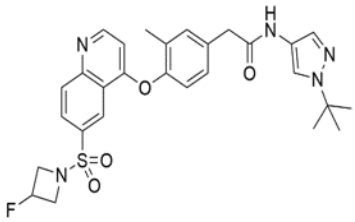
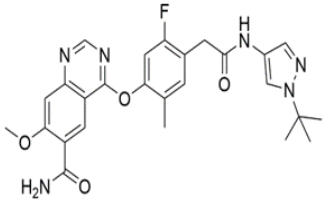
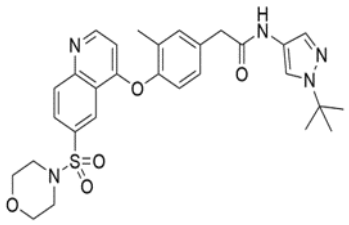
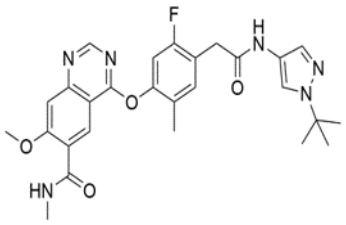
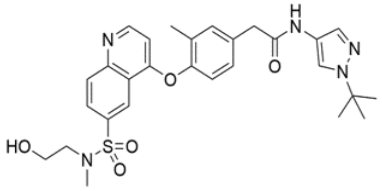
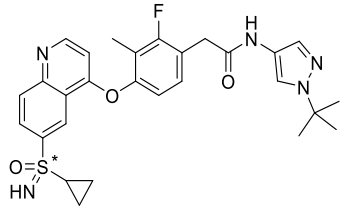
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
214		404	 diastereómero 2
216		405	
217		406	
218		407	
220	 mezcla racémica de isómeros *cis*	408	

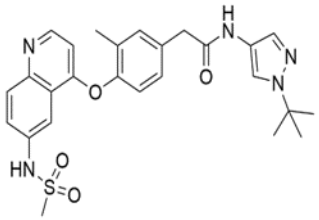
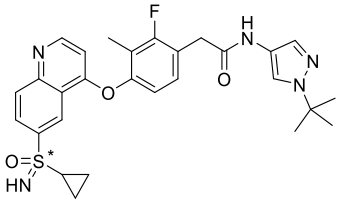
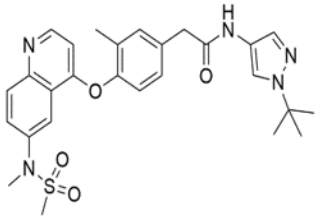
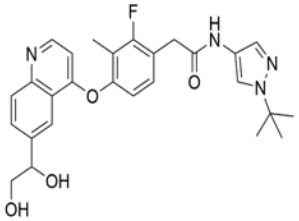
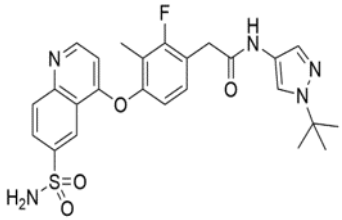
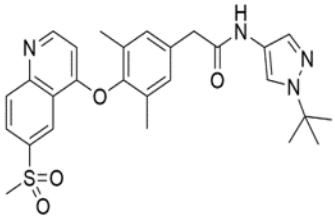
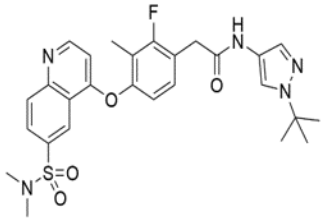
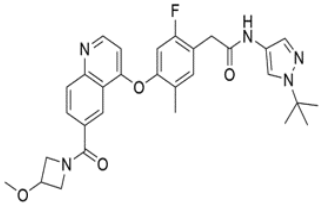
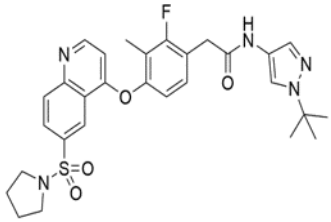
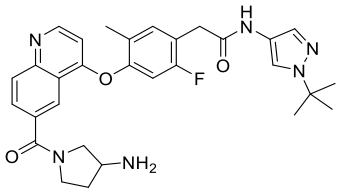
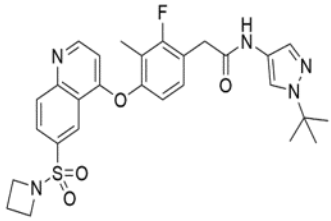
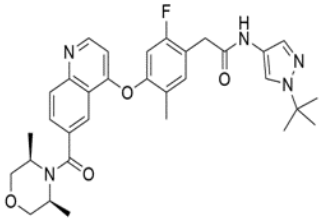
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
221	 mezcla racémica de isómeros *trans*	409	
222		410	
223		411	
224	 enantiómero 1	412	
225	 enantiómero 2	413	
226		414	

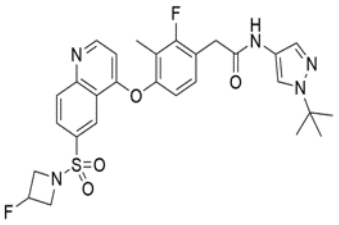
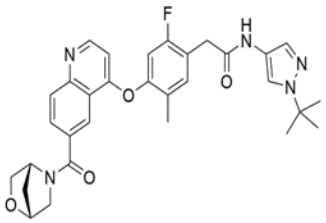
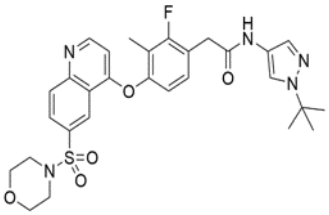
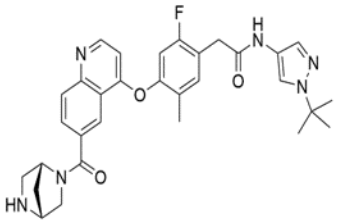
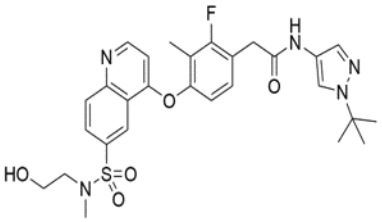
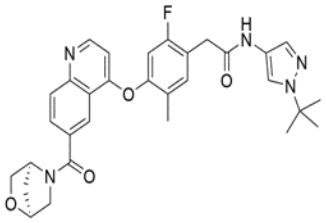
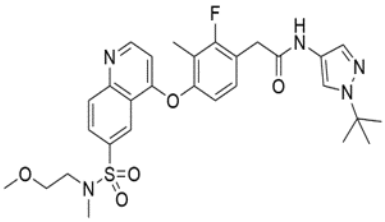
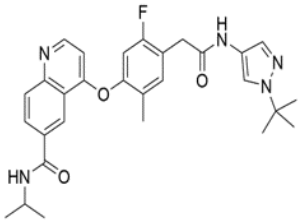
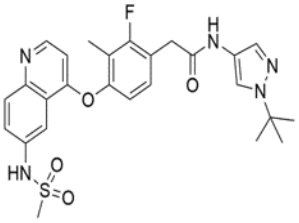
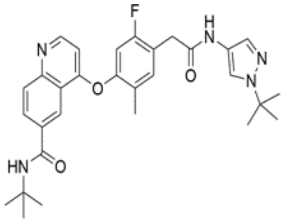
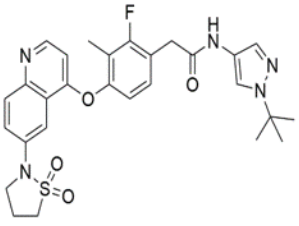
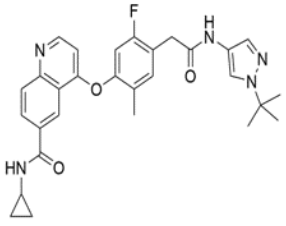
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
230		415	
231		416	
232		417	
233		418	
234		419	
235		420	

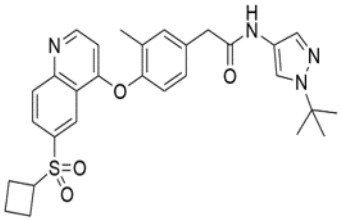
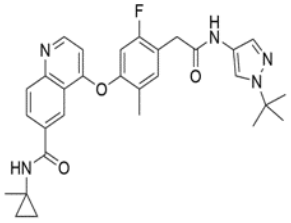
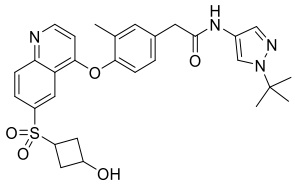
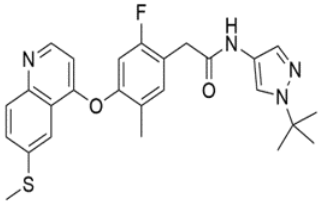
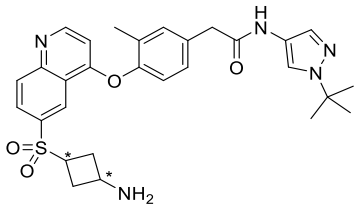
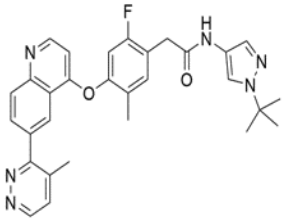
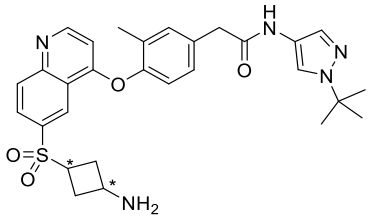
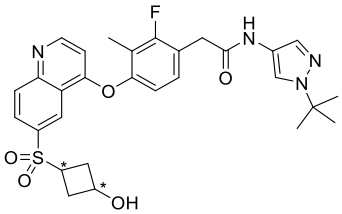
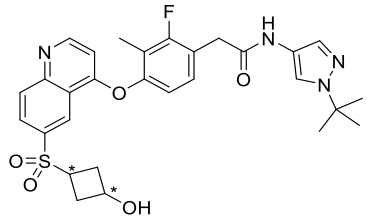
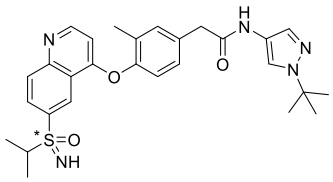
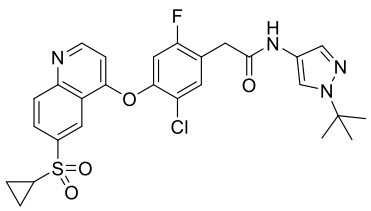
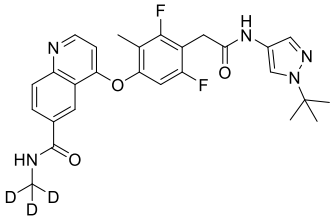
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
237	 mezcla racémica de isómeros *trans*	421	
238	 mezcla racémica de isómeros *cis*	422	
239		423	
240		424	
242	 enantiómero 2	425	
243		426	

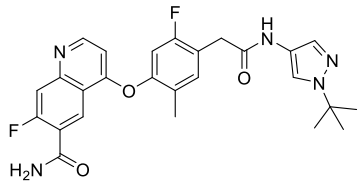
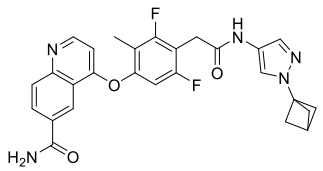
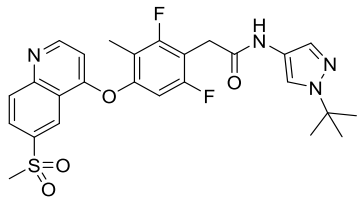
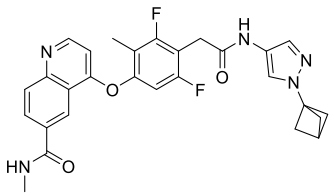
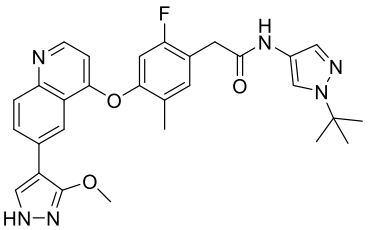
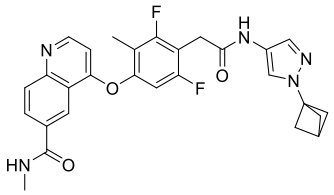
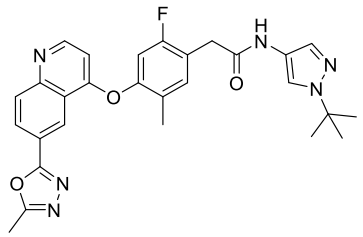
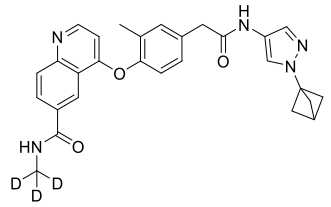
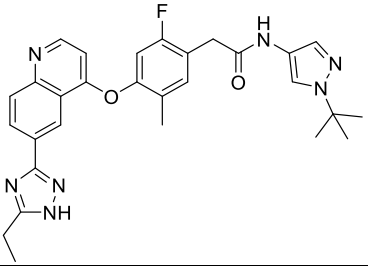
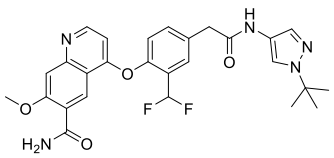
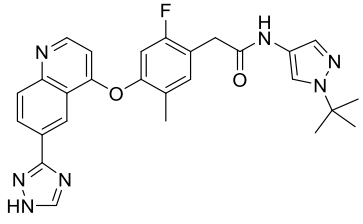
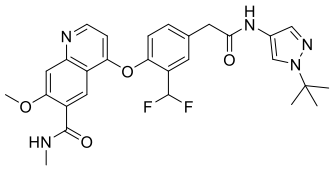
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
244		427	
247		428	
248		429	
249		430	
252		431	
253		433	

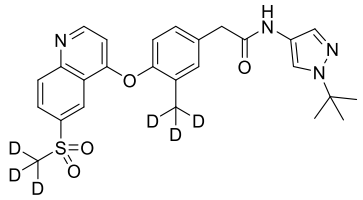
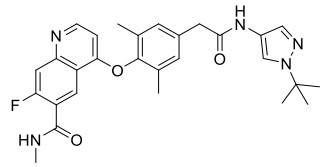
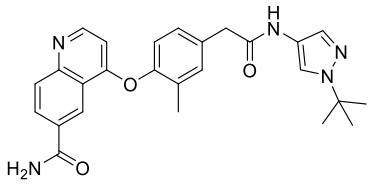
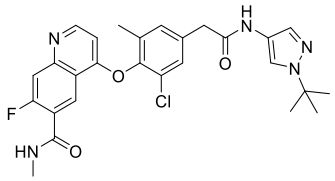
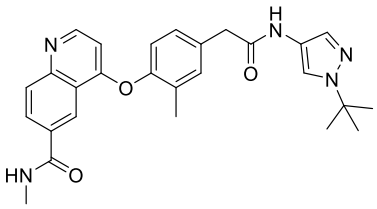
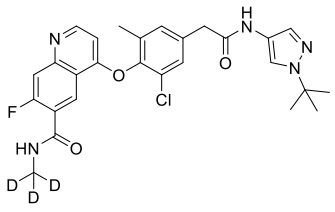
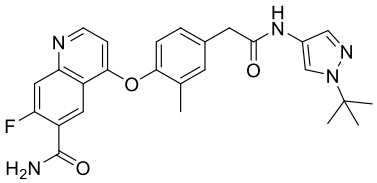
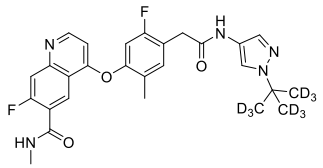
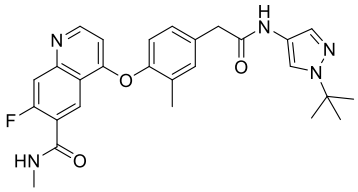
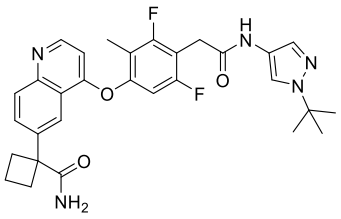
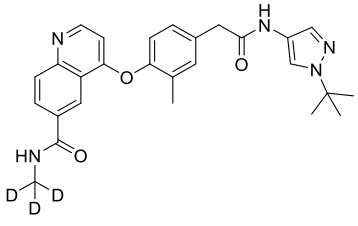
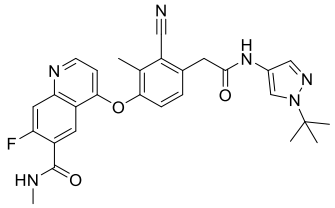
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
255		435	
256		436	
257		437	
259		439	
261		440	
262		441	 enantiómero 1

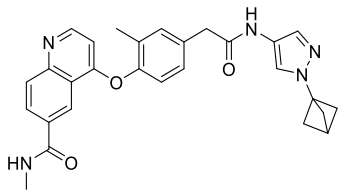
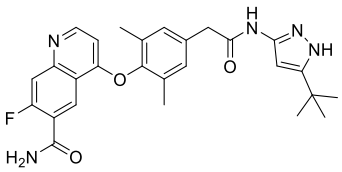
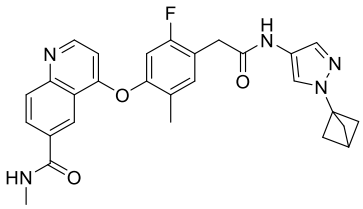
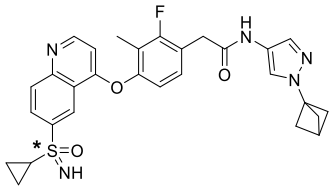
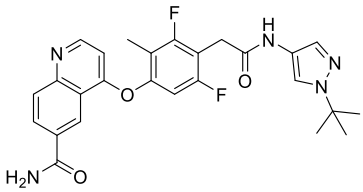
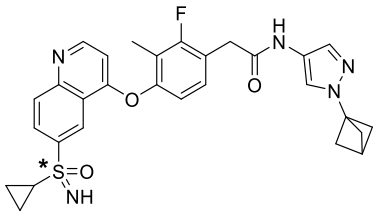
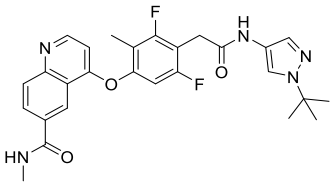
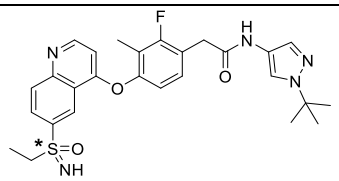
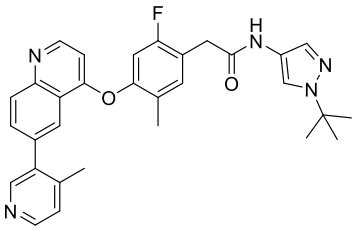
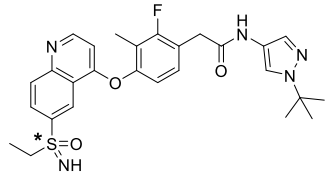
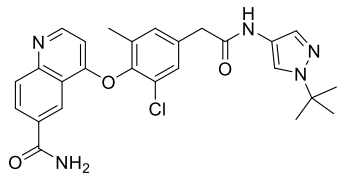
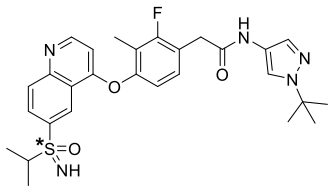
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
264		442	 enantiómero 2
265		444	
267		445	
269		448	
270		449	
271		451	

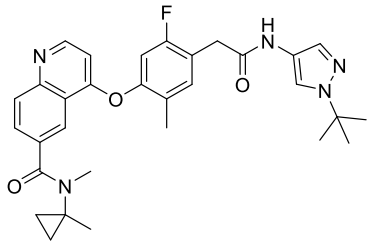
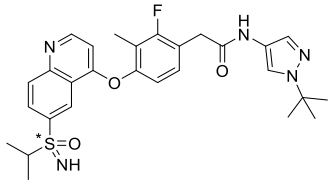
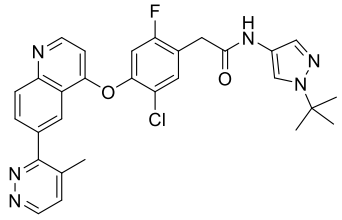
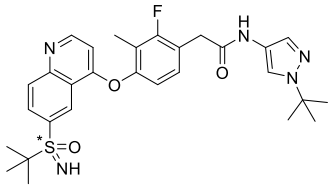
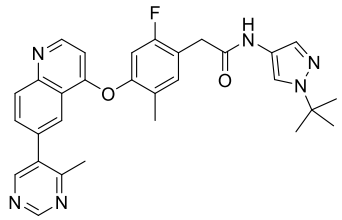
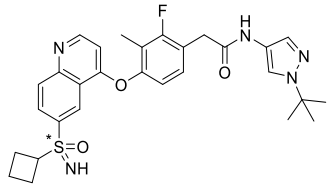
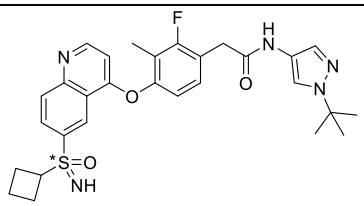
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
272		452	
274		453	
275		454	
276		455	
277		456	
279		457	

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
280		458	
281		459	
282  diastereómero 1		460	
283  diastereómero 2		286  diastereómero 2	
285  diastereómero 1		548  enantiómero 2	
464		555	

Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
465		556	
472		557	
480		558	
482		559	
483		578	
484		579	

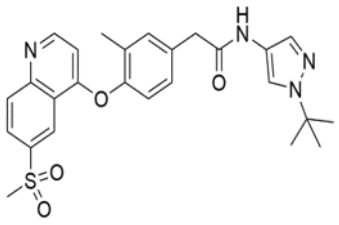
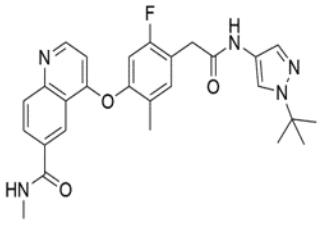
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
485		582	
487		585	
488		586	
489		596	
490		606	
491		611	

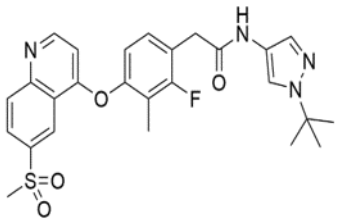
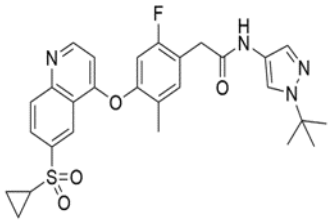
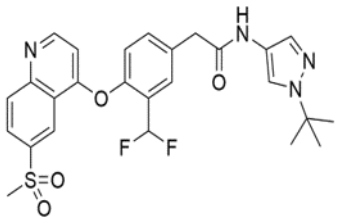
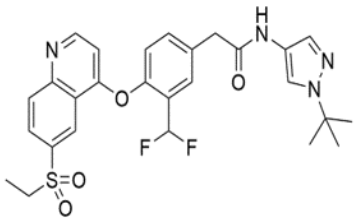
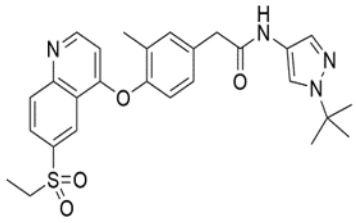
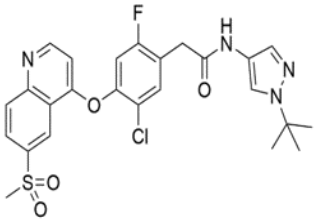
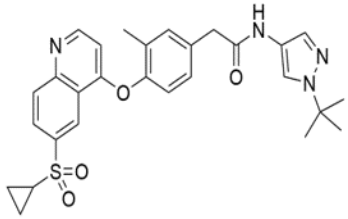
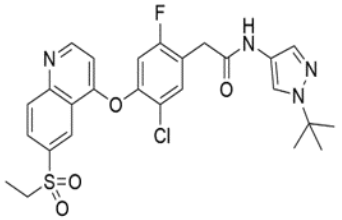
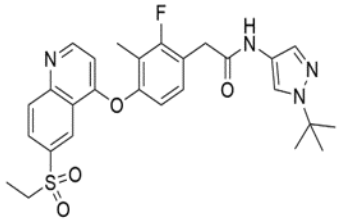
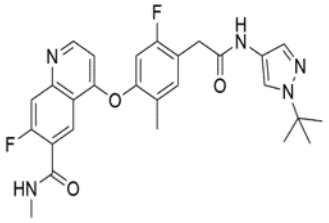
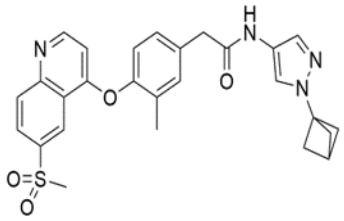
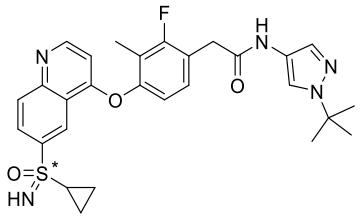
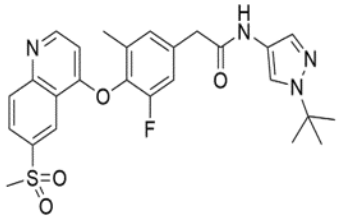
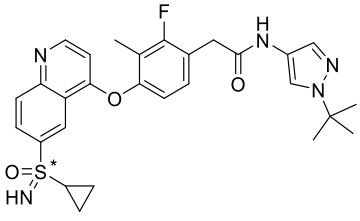
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
500		618	
502		527	 enantiómero 1
503		528	 enantiómero 2
504		535	 enantiómero 1
507		536	 enantiómero 2
516		537	 enantiómero 1

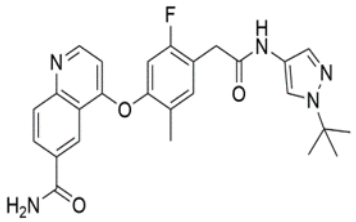
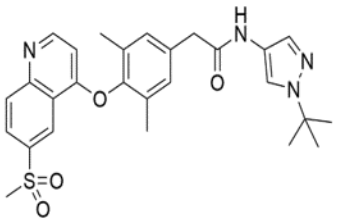
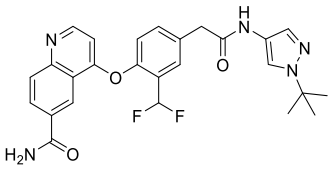
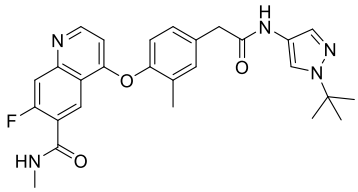
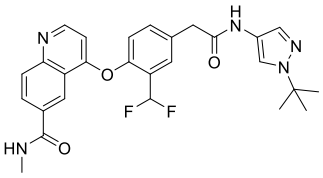
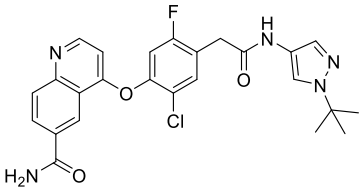
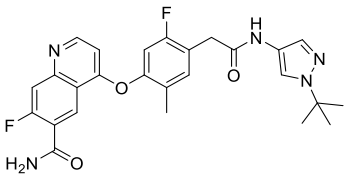
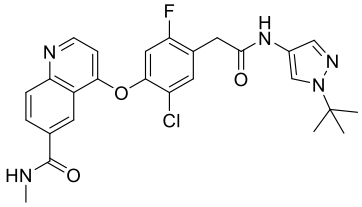
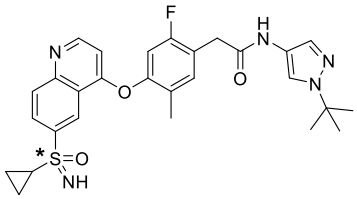
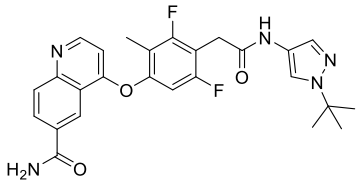
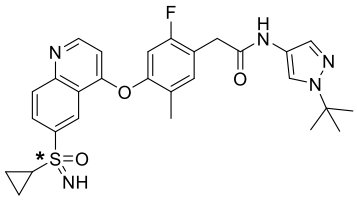
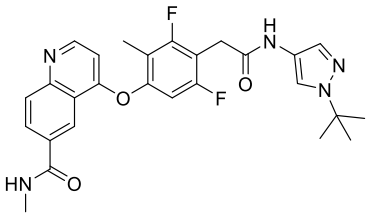
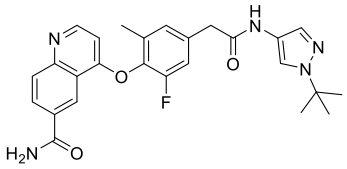
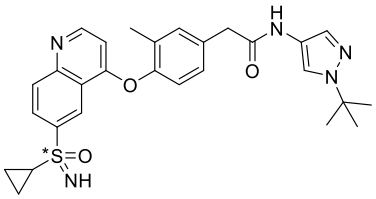
Número de compuesto	Estructura	Número de compuesto	Estructura
519		538	 enantiómero 2
520		540	 enantiómero 2
524		541	 enantiómero 1
542	 enantiómero 2		

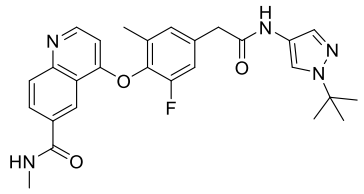
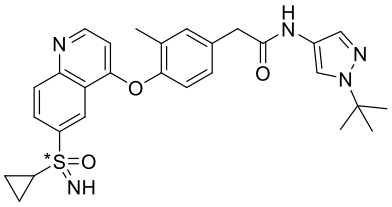
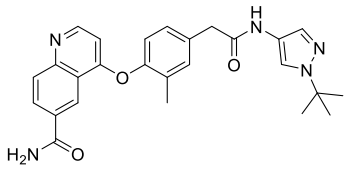
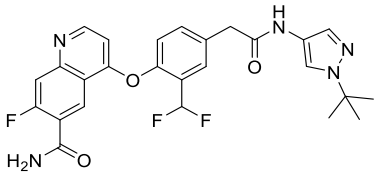
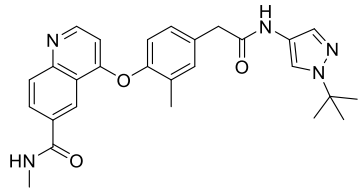
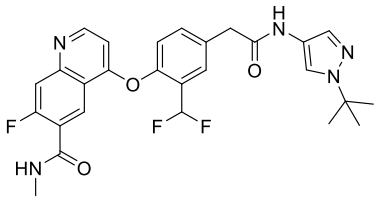
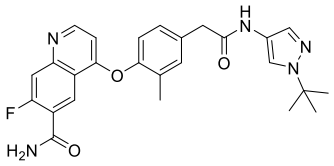
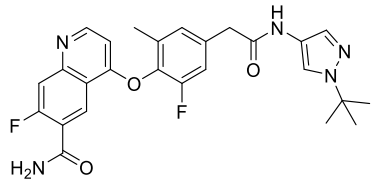
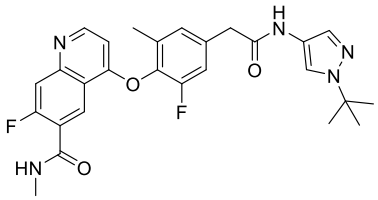
En un trigésimo sexto aspecto de la primera realización, el compuesto se selecciona entre los compuestos de la tabla 3.

Tabla 3.

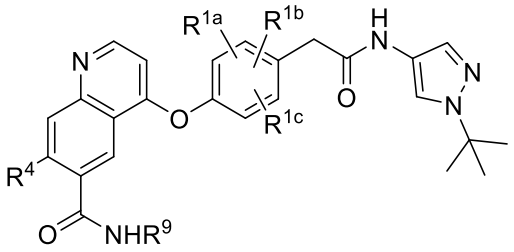
Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
86		360	

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
91		416	
92		417	
99		429	
100		430	
173		435	
239		441	 enantiómero 1
299		442	 enantiómero 2

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
359		445	
462		490	
463		497	
465		498	
466	 enantiómero 1	503	
467	 enantiómero 2	504	
468		543	 enantiómero 1

Compuesto n.º	Estructura	Compuesto n.º	Estructura
469		544	 enantiómero 2
487		575	
488		576	
489		598	
		599	

En un trigésimo sexto aspecto de la primera realización, el compuesto está representado por la fórmula estructural (In):



(In),

en donde: R^{1a} se selecciona entre alquilo C_{1-3}, halógeno y H; nR^{1b} y R^4 cada uno es independientemente halógeno o H; R^{1c} se selecciona entre haloalquilo C_{1-3}, halógeno y H; y R^9 es H o alquilo C_{1-3}. El resto de las características y características

ilustrativas del trigésimo sexto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto al primero a trigésimo segundo aspecto de la primera realización.

En una segunda realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto descrito en el presente documento con respecto a la primera realización y diversos aspectos de la misma, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En una tercera realización, la presente invención se refiere a un método para tratar una enfermedad o un trastorno, que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto descrito en el presente documento con respecto a la primera realización y diferentes aspectos de la misma o una composición farmacéutica descrita en el presente documento con respecto a la segunda realización y diferentes aspectos de la misma, en donde la enfermedad o el trastorno se selecciona entre enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades granulomatosas, cáncer y enfermedades neurodegenerativas.

En un primer aspecto de la tercera realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad inflamatoria. Por ejemplo, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre uveítis, síndrome de fiebre de la enzima conversora de interleucina-1, dermatitis, lesión pulmonar aguda, diabetes mellitus de tipo 2, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lesión por isquemia-reperfusión en un trasplante de órgano sólido, sepsis, enfermedad hepática, enfermedad alérgica y enfermedad de injerto contra hospedador. Por ejemplo, la enfermedad inflamatoria es una EII. Por ejemplo, la EII se selecciona entre la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, EII de aparición temprana y EII extraintestinal. Como alternativa, la enfermedad inflamatoria se selecciona entre artritis reumatoide, artritis inflamatoria, peritonitis, lesión por isquemia-reperfusión en trasplante de riñón, esteatohepatitis no alcohólica, esteatohepatitis alcohólica, diabetes de tipo 2 resistente a la insulina, rinitis alérgica, asma, dermatitis atópica, síndrome de Sjogren, espondilitis anquilosante, pénfigo vulgar, linfadenopatía plasmocítica idiopática, ateroesclerosis, infarto de miocardio, trombosis, α-sinucleinopatía, enfermedad de Parkinson, demencia con cuerpos de Lewy, atrofia multisistémica, enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

En un segundo aspecto de la tercera realización, la enfermedad o trastorno es una enfermedad autoinmunitaria. Por ejemplo, la enfermedad autoinmunitaria se selecciona entre lupus eritematoso sistémico, nefritis lúpica, psoriasis, púrpura trombocitopénica inmunitaria y esclerosis múltiple.

En un tercer aspecto de la tercera realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad granulomatosa. Por ejemplo, la enfermedad granulomatosa se

selecciona entre sarcoidosis, síndrome de Blau, granulomatosis de Wegner, enfermedad de Behcet y enfermedad pulmonar intersticial.

En un cuarto aspecto de la tercera realización, la enfermedad o el trastorno es cáncer. Por ejemplo, el cáncer se selecciona entre leucemia, cáncer de mama, cáncer cerebral, cáncer colorrectal, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer renal y cáncer de pulmón.

En un quinto aspecto de la tercera realización, la enfermedad o el trastorno es una enfermedad neurodegenerativa. Por ejemplo, la enfermedad neurodegenerativa se selecciona entre la enfermedad de Alzheimer, esclerosis lateral amiotrófica (ELA/ enfermedad de Lou Gehrig), enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, neuropatía diabética, enfermedades de poliglutamina (polyQ), ictus, enfermedad de Fahr, enfermedad de Menke, enfermedad de Wilson, isquemia cerebral, un trastorno priónico, demencia, degeneración corticobasal, parálisis supranuclear progresiva, atrofias espinocerebelosas, lesión cerebral y lesión de la médula espinal.

En un sexto aspecto de la tercera realización, el método comprende además administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un segundo agente. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente antiinflamatorio o un agente anti-autoinmunitario. Por ejemplo, en ciertas modificaciones, el segundo agente se selecciona entre agente anti-TNF, agente anti-IL-23, agente antiintegrina e inhibidor de JAK. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-TNF. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente anti-IL-23. En algunas realizaciones, el segundo agente es un agente antiintegrina. En algunas realizaciones, el segundo agente es un inhibidor de JAK. El resto de las características y características ilustrativas del sexto aspecto son como se ha descrito anteriormente con respecto a los aspectos primero a quinto de la tercera realización.

En un sexto aspecto de la tercera realización, el segundo agente y el compuesto se administran juntos en una única composición farmacéutica. El resto de las características y características ilustrativas del séptimo aspecto son como se describen anteriormente con respecto a los aspectos primero a sexto de la tercera realización.

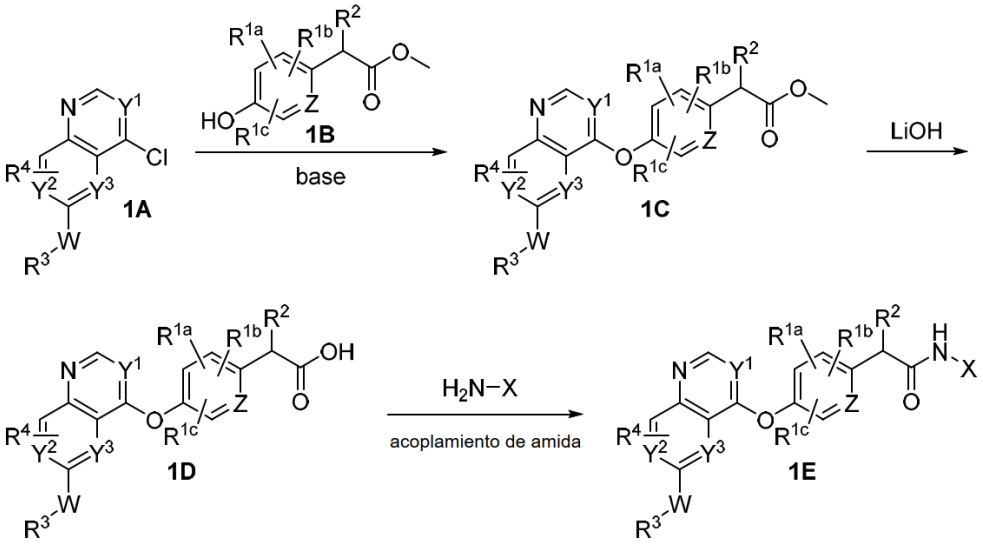
En un sexto aspecto de la tercera realización, el segundo agente y el compuesto se administran por separado. En algunas realizaciones, el segundo agente y el compuesto se administran por separado al mismo tiempo. En algunas realizaciones, el segundo agente y el compuesto se administran por separado en momentos diferentes. El resto de las características y características ilustrativas del séptimo aspecto son como se describen anteriormente con respecto a los aspectos primero a sexto de la tercera realización.

EJEMPLOS

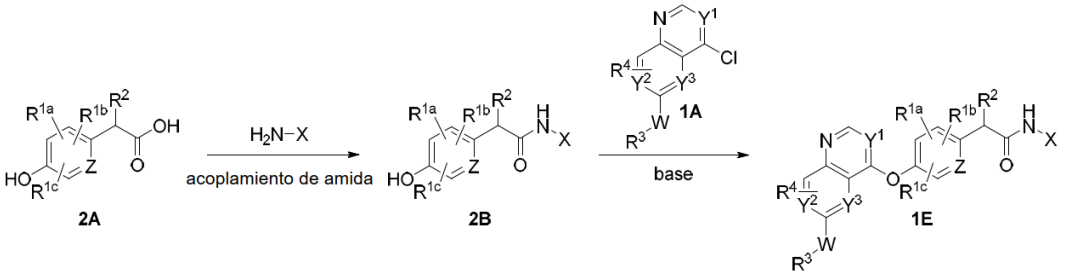
La invención que se describe ahora en general, se comprenderá más fácilmente mediante las referencias a los siguientes ejemplos, que se incluyen meramente a fines ilustrativos de determinados aspectos y realizaciones de la presente invención y no se pretende que limiten la expresión. Los materiales de partida descritos en el presente documento pueden obtenerse de fuentes comerciales o pueden prepararse fácilmente a partir de materiales disponibles en el mercado mediante transformaciones conocidas por los expertos en la materia.

Los siguientes esquemas generales representan secuencias sintéticas para los Ejemplos 1-47.

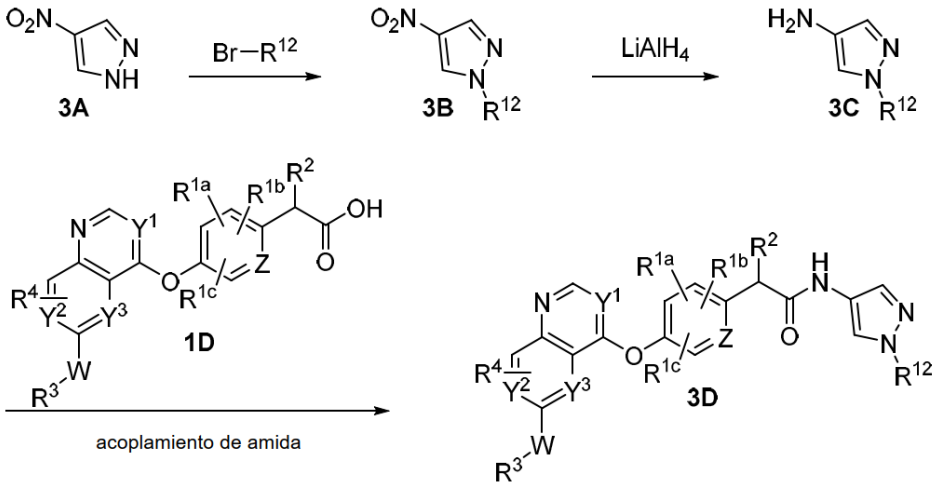
Esquema general 1



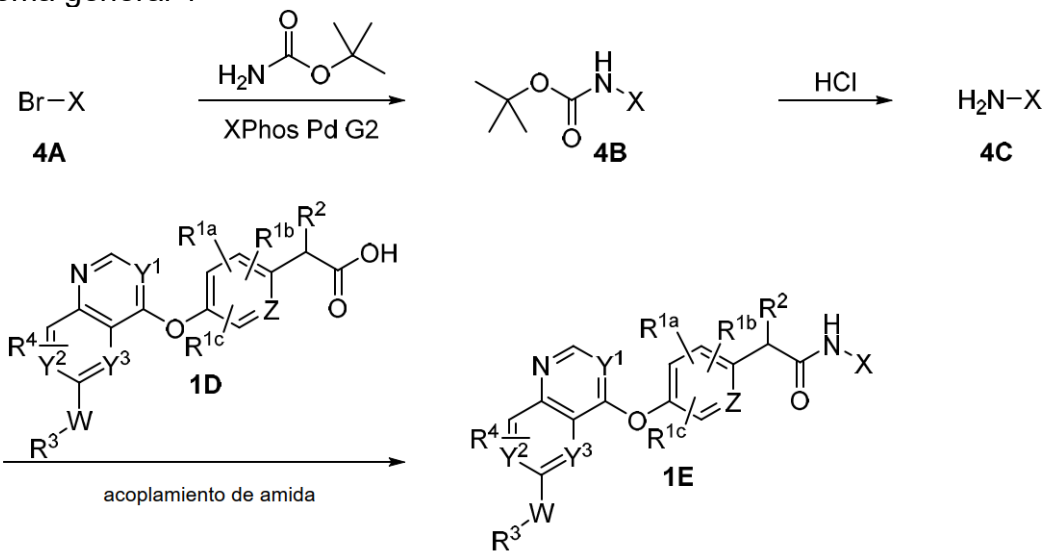
Esquema general 2



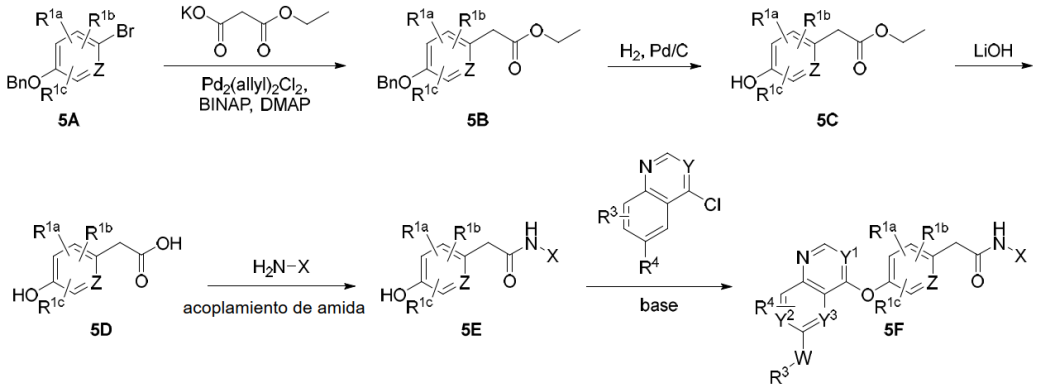
Esquema general 3



Esquema general 4

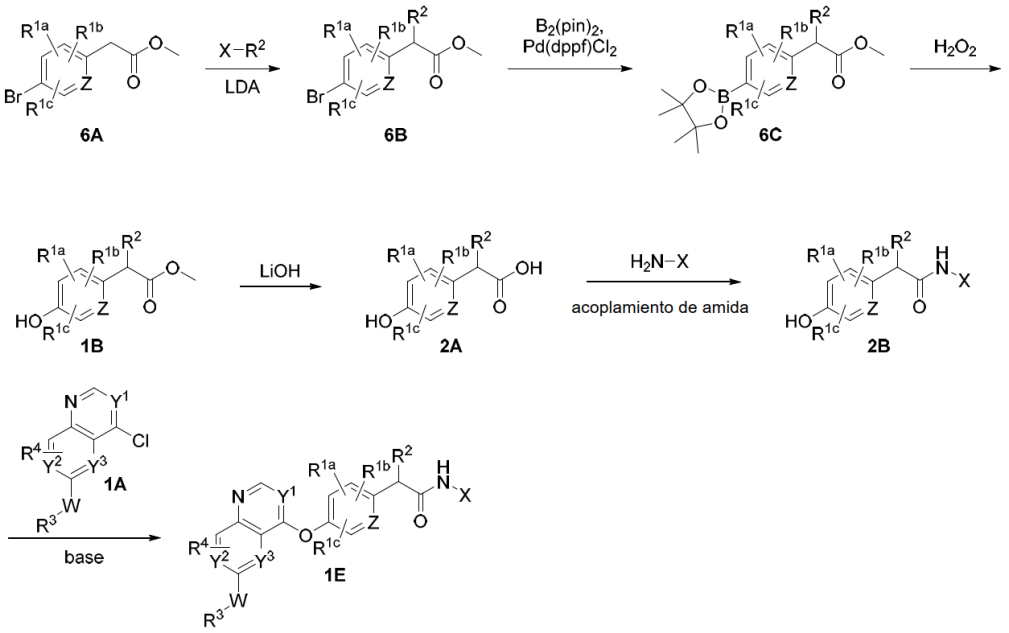


Esquema general 5

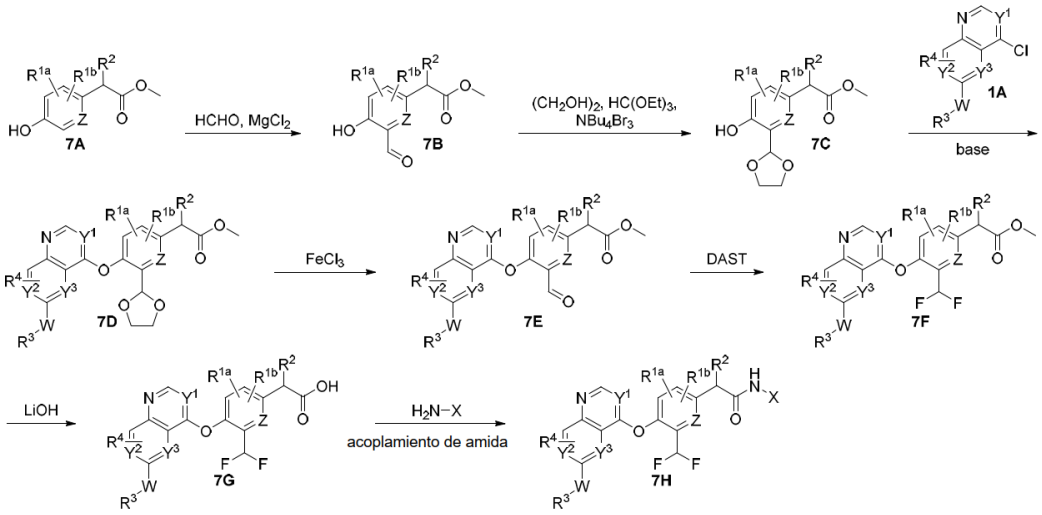


5

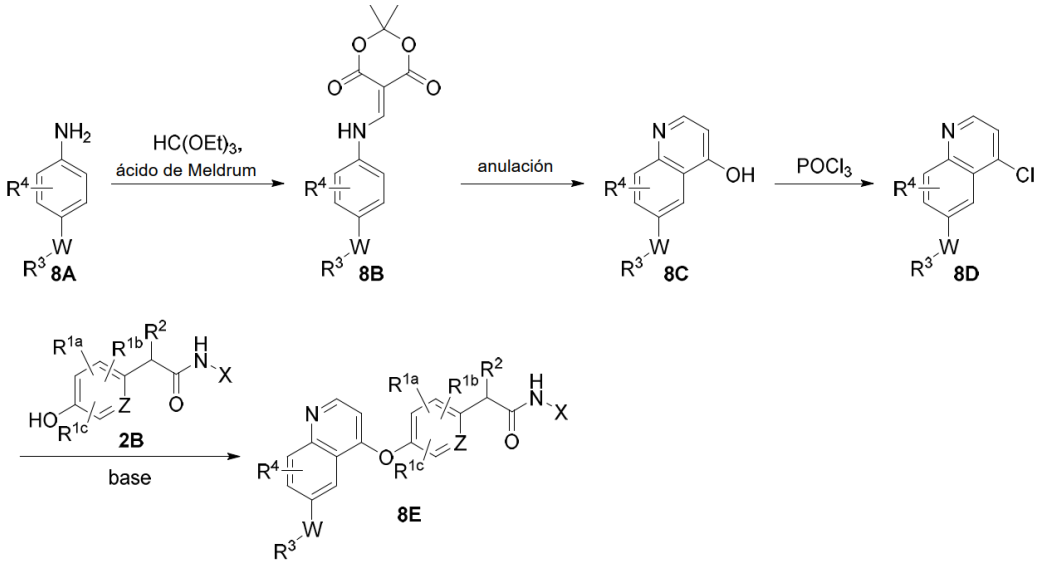
Esquema general 6



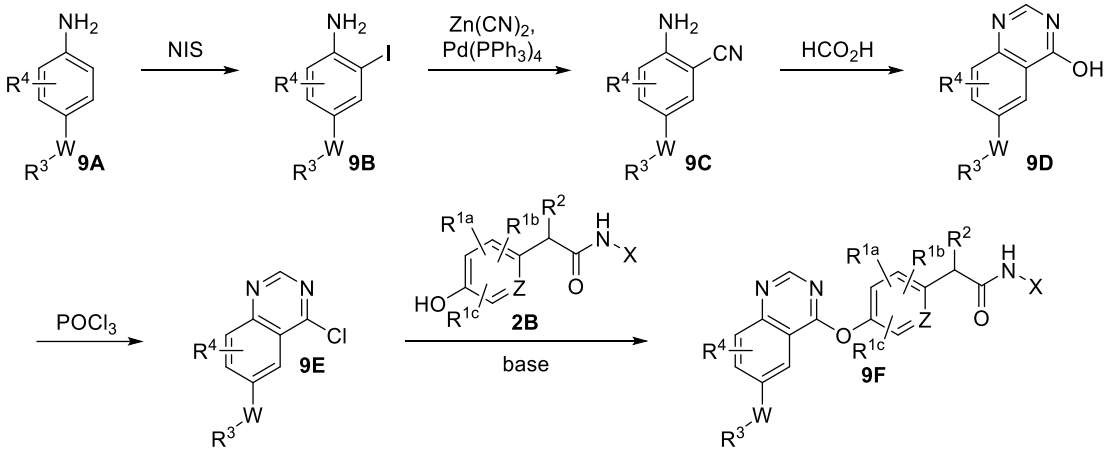
Esquema general 7



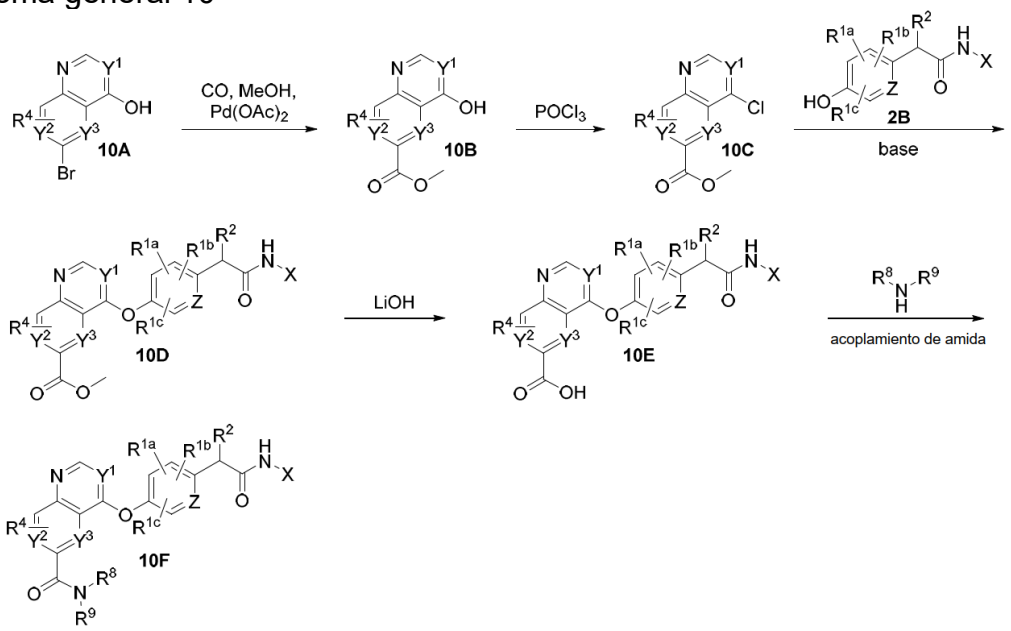
Esquema general 8



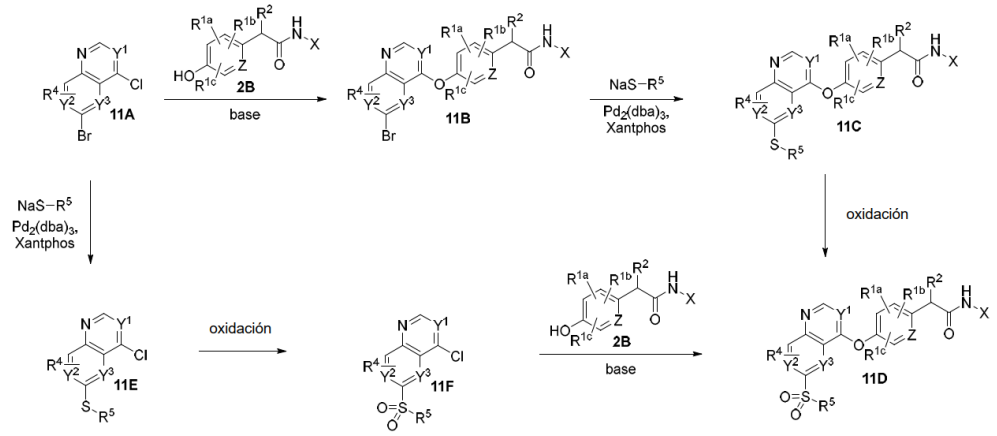
Esquema general 9



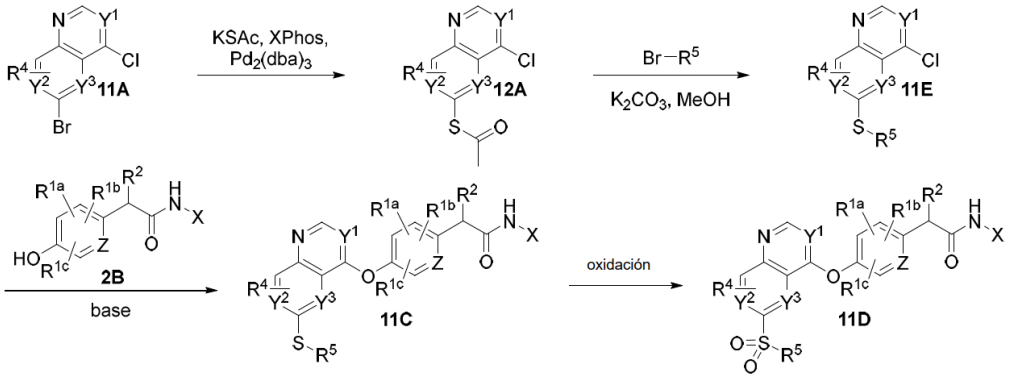
Esquema general 10



Esquema general 11



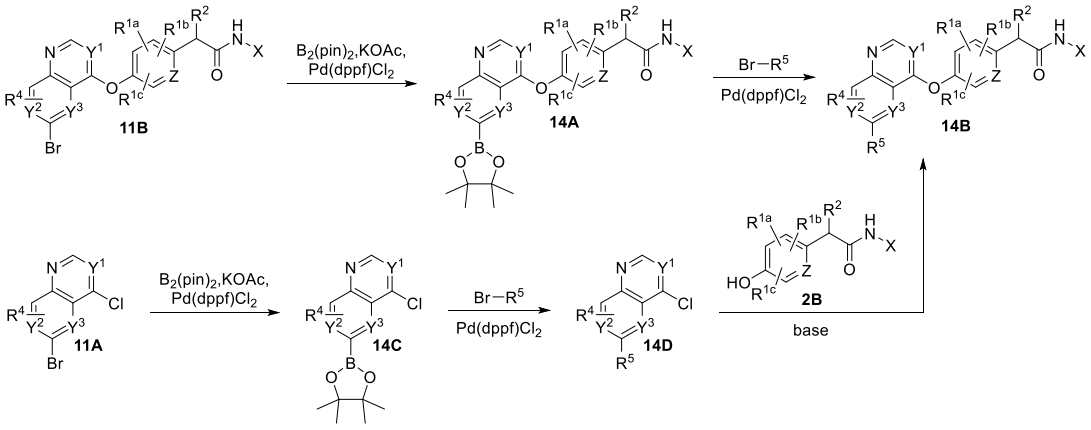
Esquema general 12



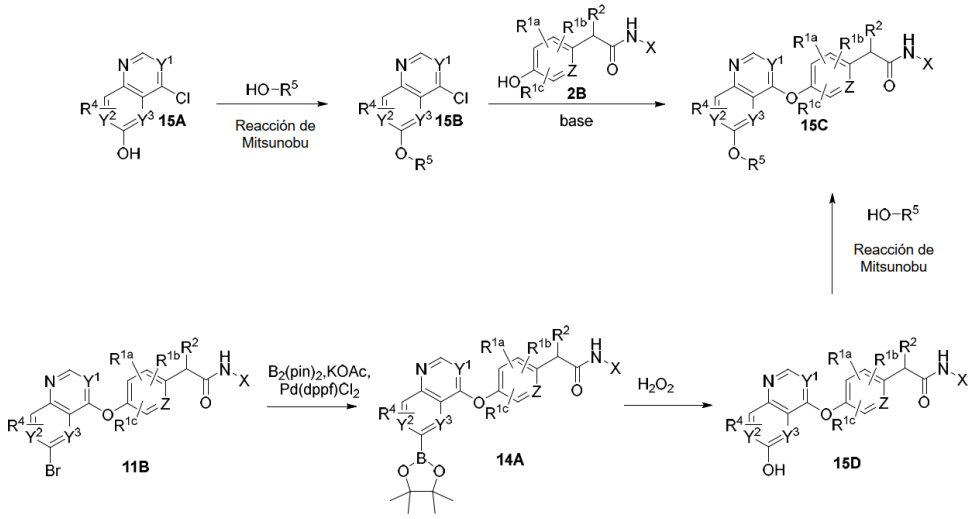
Esquema general 13

5

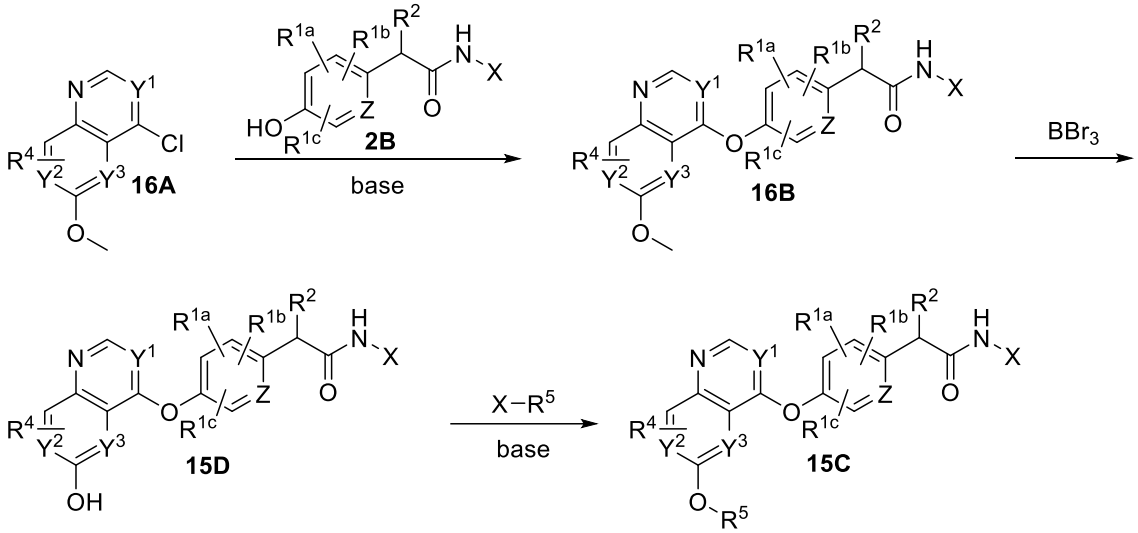
Esquema general 14



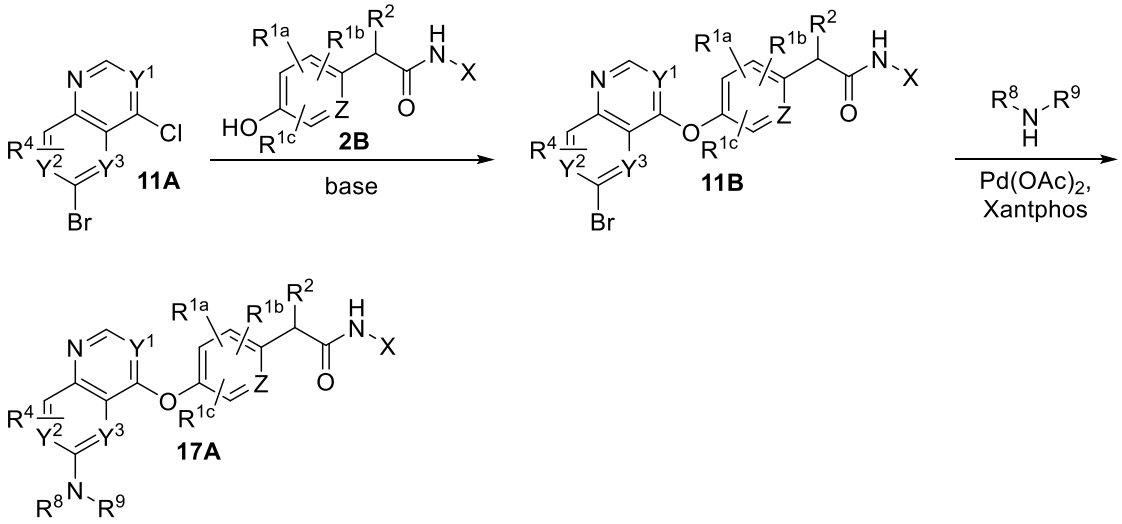
Esquema general 15



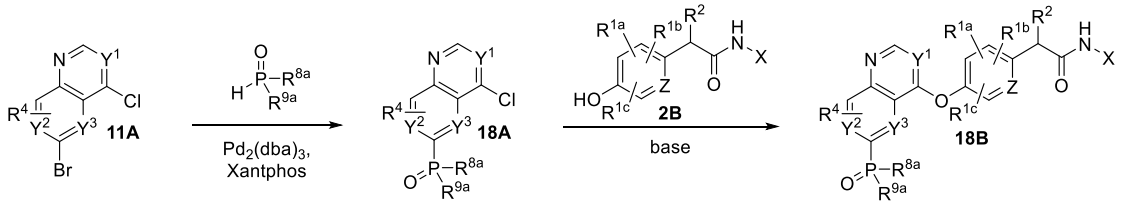
Esquema general 16



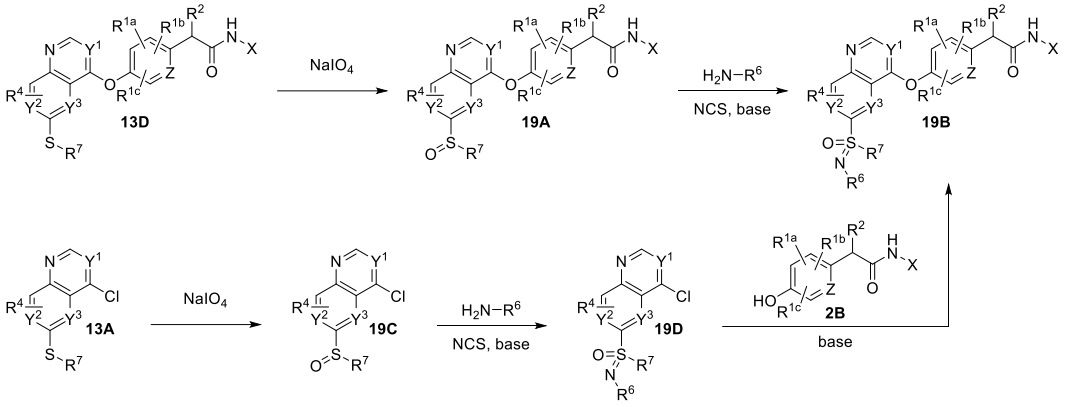
Esquema general 17



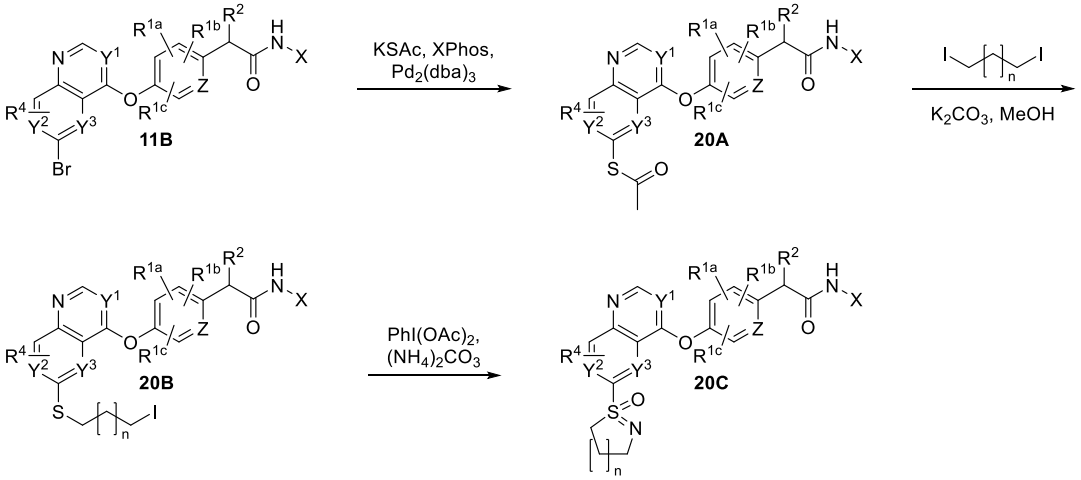
Esquema general 18



Esquema general 19

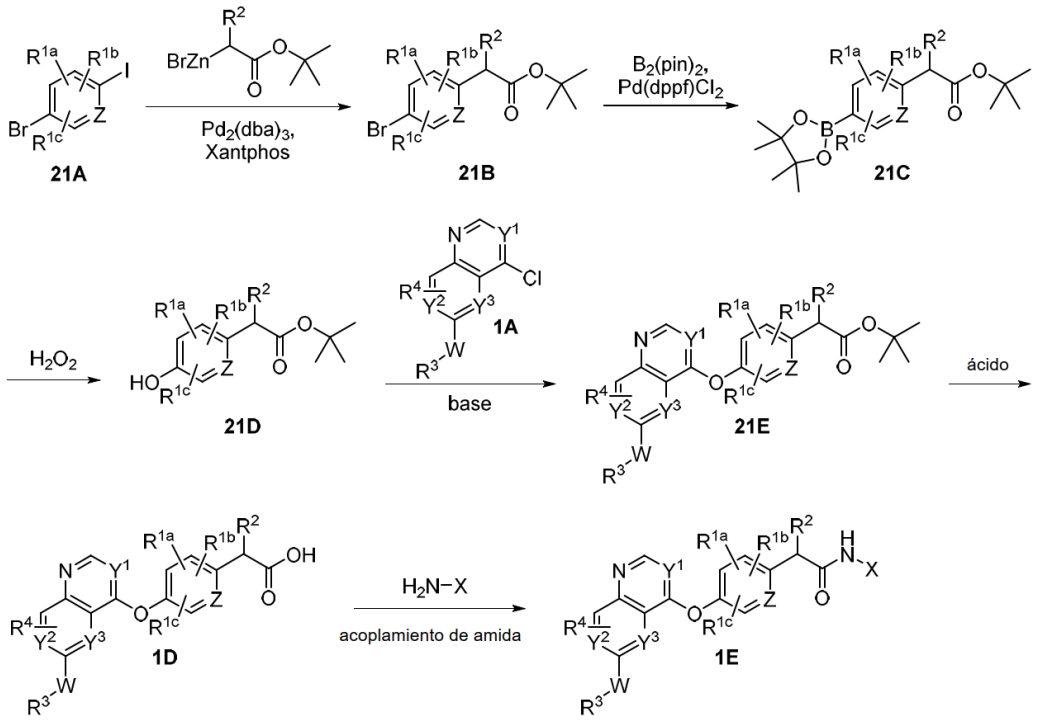


Esquema general 20

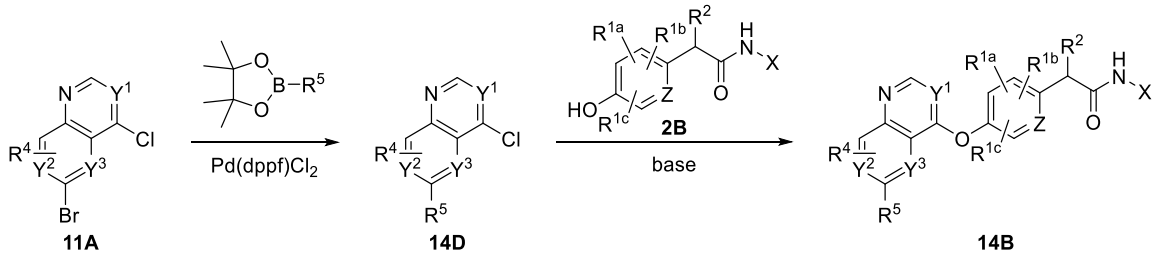


5

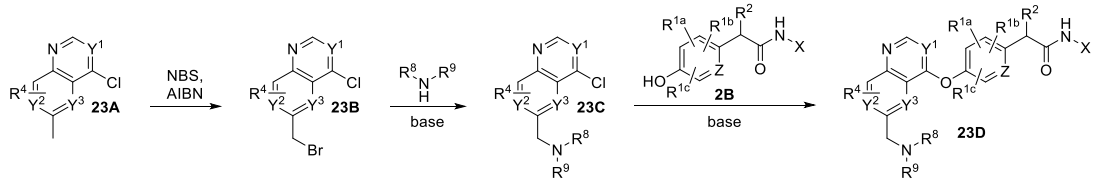
Esquema general 21



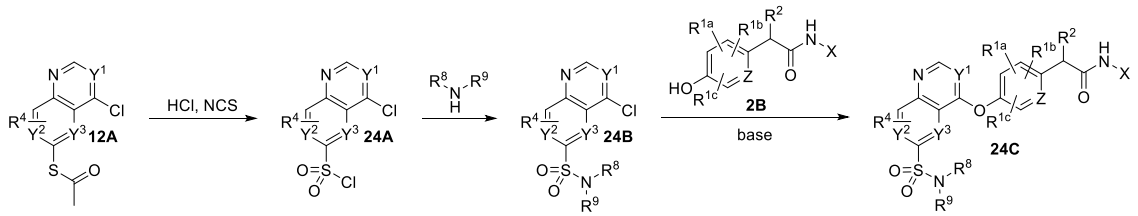
Esquema general 22



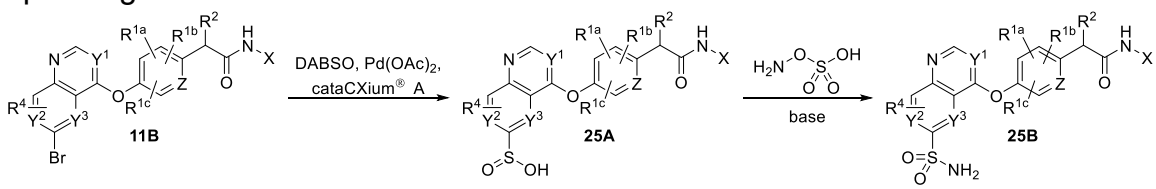
Esquema general 23



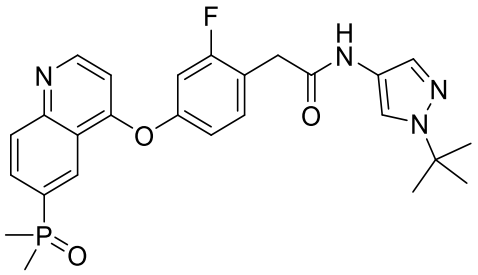
Esquema general 24



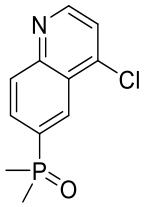
Esquema general 25



Ejemplo 1: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 36); Preparado de acuerdo con el Esquema general 18

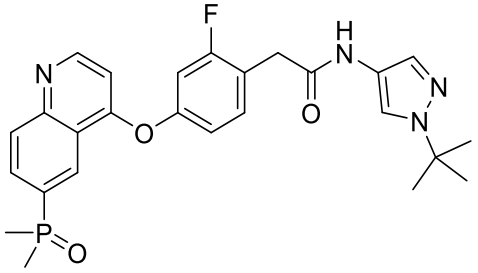


Parte I: Síntesis de óxido de (4-cloroquinolin-6-il)dimetilfosfina



Se añadieron Xantphos (1,7 g, 2,94 mmol, 0,20 eq), $PD_2(dba)_3$ (2,69 g, 2,94 mmol, 0,20 eq) y trietilamina (9,5 g, 73,5 mmol, 5,00 eq) a una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (disponible en el mercado, 4,0 g, 14,7 mmol, 1,00 eq) y óxido de dimetilfosfina (1,72 g, 22,1 mmol, 1,50 eq) en 1,4-dioxano (40 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 0-30 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (500 mg, 12 %).

Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 36)

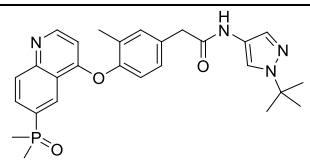
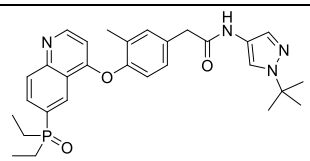


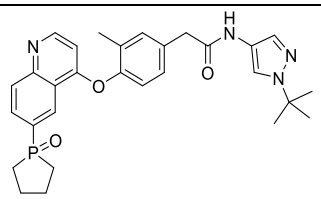
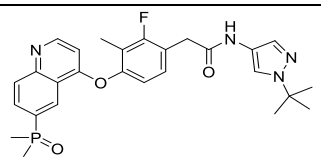
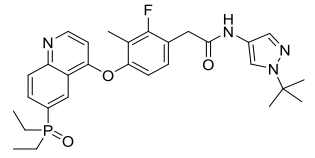
Se añadieron óxido de (4-cloroquinolin-6-il)dimetilfosfina (164,5 mg, 0,687 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (447,4 mg, 1,37 mmol, 2,00 eq), yoduro de cobre (I) (52,3 mg, 0,275 mmol, 0,40 eq) y *N*,*N*-dimetilglicina (42,5 mg, 0,412 mmol, 0,60 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (200 mg, 0,687 mmol, 1,00 eq, que se puede sintetizar como se describe en la Parte II del Ejemplo 9) en 1,4-dioxano (2 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno.

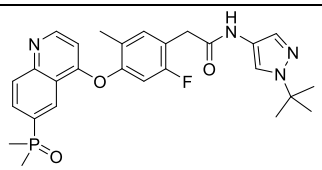
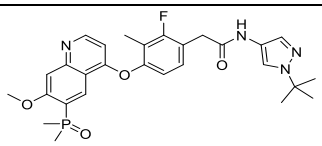
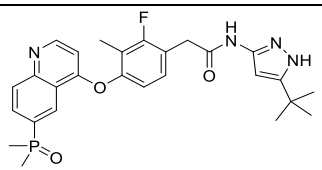
Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-60 % de B en 50 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (77,7 mg, 23 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{29}FN_4O_3P$ $(M+H)^+$: 495,2, encontrado: 495,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,82 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,75 (dd, J = 12,6, 1,4 Hz, 1H), 8,15-8,13 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 1,76 (d, J = 13,4 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 2: Preparación de compuestos adicionales de óxido de fosfina

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 1 y la descripción detallada.

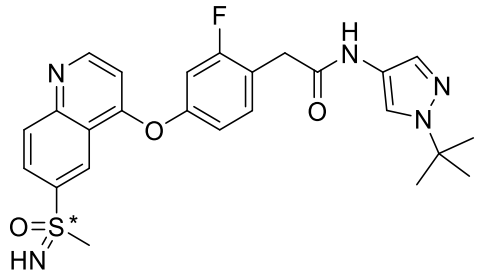
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
179		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91-8,87 (m, 2H), 8,32-8,19 (m, 2H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,34 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,80 (d, J = 13,6 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H)	491,1 $(M+H)^+$
180		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dietilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,86-8,67 (m, 2H), 8,17-8,01 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,34-7,19 (m, 2H), 6,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,11-1,95 (m, 4H),	519,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1,49 (s, 9H), 0,98 (dt, *J* = 16,6, 7,6 Hz, 6H)	
181		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(1-óxidofosfolan-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,83 (dd, *J* = 12,8, 1,7 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,6, 2,5 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,12-1,87 (m, 8H), 1,49 (s, 9H)	517,1 $(M+H)^+$
300		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,87-8,75 (m, 2H), 8,20-8,11 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,78 (d, *J* = 13,4 Hz, 6H), 1,49 (s, 9H)	509,2 $(M+H)^+$
301		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dietilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-2-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,85-8,73 (m, 2H), 8,19-8,03 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46	537,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		fluoro-3-metilfenil)acetamida	(d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,16-1,97 (m, 7H), 1,49 (s, 9H), 0,99 (dt, *J* = 16,8, 7,6 Hz, 6H)	
381		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		531,2 $(M+Na)^+$
382		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)-7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		539,2 $(M+H)^+$
383		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(4-((6-(dimetilfosforil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		509,2 $(M+H)^+$

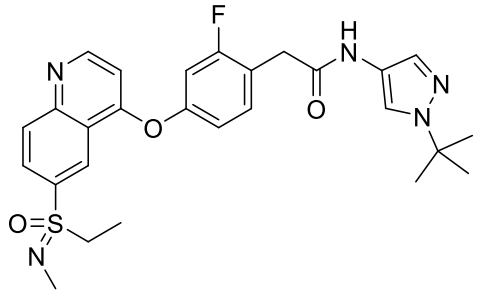
Ejemplo 3: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuestos 69 y 70); Preparado

de acuerdo con el Esquema general 13

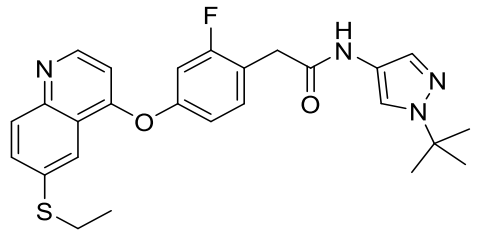


Se añadieron (diacetoxiyodo)benceno (1,29 g, 4,01 mmol, 3,00 eq) y $(NH_4)_2CO_3$ (384,7 mg, 4,01 mmol, 3,00 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metiltio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (620 mg, 1,34 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse de acuerdo con las Partes I y II del Ejemplo 32) en MeOH (6,2 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 60 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto racémico del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (180 mg, 27 %). Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral (columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH:DCM (1:1), separación isocrática con 20 % de B). Los compuestos del título (compuesto 69 (enantiómero 1): 48,8 mg, 7,6 %; compuesto 70 (enantiómero 2): 50,4 mg, 7,8 %) se obtuvieron en forma de sólidos blanquecinos (tiempo de retención (enantiómero 1): 3,14 min, tiempo de retención (enantiómero 2): 3,59 min, columna: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{27}FN_5O_3S$ $(M+H)^+$: 496,2, encontrado: 495,9. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,91-8,82 (m, 2H), 8,31-8,20 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52-4,44 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,20 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 4: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*N*-metiletilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 74); Preparado de acuerdo con el Esquema general 13

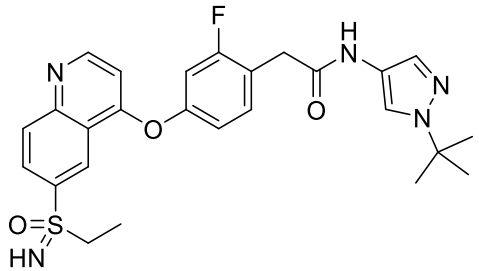


Parte I: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etiltio)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida



Se añadieron etanotiolato sódico (0,25 g, 3,02 mmol, 1,50 eq), trietilamina (1,02 g, 10,1 mmol, 5,00 eq), $Pd_2(dba)_3$ (0,37 g, 0,402 mmol, 0,20 eq) y Xantphos (0,23 g, 0,402 mmol, 0,20 eq) a una solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1,0 g, 2,01 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse de acuerdo con la Parte I del Ejemplo 32) en 1,4-dioxano (10 ml) bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta 80 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (780 mg, 81 %).

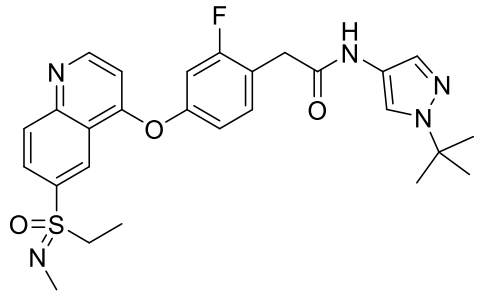
Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida



Se añadieron (diacetoxiyodo)benceno (606 mg, 1,88 mmol, 3,00 eq) y $(NH_4)_2CO_3$ (181 mg, 1,88 mmol, 3,00 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etiltio)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (300 mg, 0,627 mmol, 1,00 eq) en MeOH (6,2 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó durante 10 min a temperatura ambiente. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 50 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo

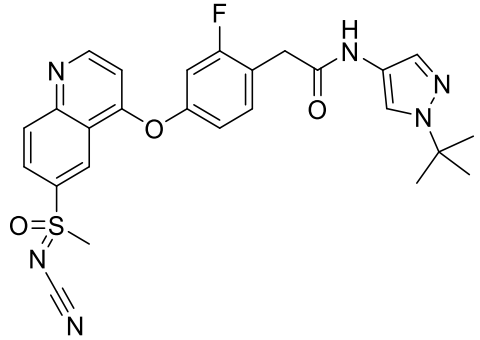
en forma de un sólido de color amarillo claro (21,3 mg, 6,5 %).

Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*N*-metiletilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 74)



Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (185 mg, 0,363 mmol, 1,00 eq) y paraformaldehído (65,4 mg, 0,726 mmol, 2,00 eq) en ácido fórmico (2 ml) se calentó hasta 120 °C durante 6 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 60 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (24,6 mg, 12 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{31}FN_5O_3S$ $(M+H)^+$: 524,2, encontrado: 524,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,88 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,55 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 7,21 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,39-3,65 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

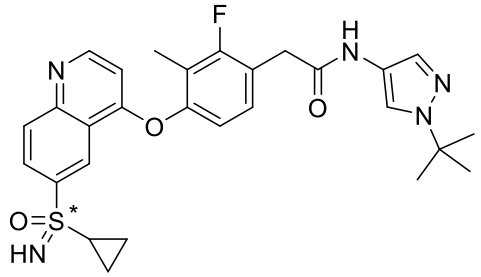
Ejemplo 5: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*N*-ciano-*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 71); Preparado de acuerdo con la síntesis del compuesto 19B del Esquema general 19



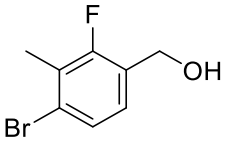
Se añadieron cianamida (52,7 mg, 1,25 mmol, 2,00 eq), *terc*-butóxido potásico (140,7 mg, 1,25 mmol, 2,00 eq) y *N*-clorosuccinimida (167,4 mg, 1,25 mmol, 2,00 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (300 mg, 0,627 mmol, 1,00 eq, que puede prepararse de acuerdo con el Ejemplo 32) en THF/agua (1:1, 6 ml) y la

mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 20-50 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (11 mg, 3,4 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{26}FN_6O_3S$ $(M+H)^+$: 521,2, encontrado: 521,2. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 9,01-8,90 (m, 2H), 8,42-8,35 (m, 2H), 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,88 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 6: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida (Compuestos 441 y 442); Preparado de acuerdo con el Esquema general 13

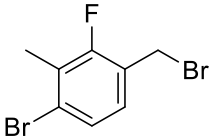


Parte I: Síntesis de (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol



Se añadió una solución de borano en THF (1 M, 388 ml, 388 mmol, 3,00 eq) a una solución de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzoico (30,0 g, 129 mmol, 1,00 eq) en THF (600 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico (1 M, 600 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 3:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (24,8 g, 88 %).

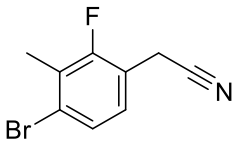
Parte II: Síntesis de 1-bromo-4-(bromometil)-3-fluoro-2-metilbenceno



Se añadió tetrabromometano (45,2 g, 136 mmol, 1,20 eq) a una solución de (4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)metanol (24,8 g, 114 mmol, 1,00 eq) y trifenilfosfina

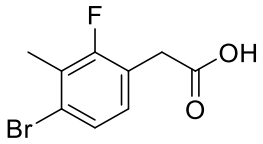
(44,7 g, 171 mmol, 1,50 eq) en DCM (500 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua y el producto se extrajo con DCM (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 80:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (29,6 g, 93 %).

Parte III: Síntesis de 2-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)acetonitrilo



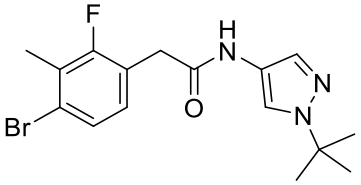
Una solución de metilbenceno de 1-bromo-4-(bromometil)-3-fluoro-2-metilbenceno (29,6 g, 106 mmol, 1,00 eq) y cianuro de potasio (10,3 g, 158 mmol, 1,50 eq) en DMA (100 ml) y agua (50 ml) se calentó hasta 90 °C durante 1,5 h. Después, se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 50:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (19,33 g, 80 %).

Parte IV: Síntesis de ácido 2-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)acético



Se añadió hidróxido de potasio (14,7 g, 262 mmol, 3,10 eq) a una solución de 2-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)acetonitrilo (19,3 g, 84,6 mmol, 1,00 eq) en EtOH (135 ml) y agua (58 ml), y la mezcla se calentó hasta 90 °C durante 2 h. Posteriormente, se llevó el pH de la solución a 4 con ácido clorhídrico y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título (18,9 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

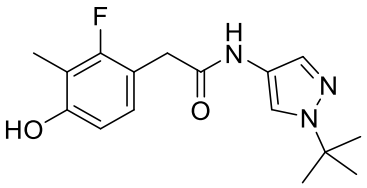
Parte V: Síntesis de 2-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



Se añadió HATU (43,6 g, 115 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(4-

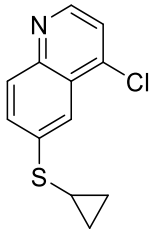
bromo-2-fluoro-3-metilfenil)acético (18,9 g, 76,5 mmol, 1,00 eq), 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (10,7 g, 76,5 mmol, 1,00 eq) y DIPEA (29,7 g, 229 mmol, 3,00 eq) en DMF (378 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 150 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido rojo (24 g, 85 %).

Parte VI: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida



Una solución de 2-(4-bromo-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (24,0 g, 65,2 mmol, 1,00 eq), bis(pinacolato)diboro (33,1 g, 130 mmol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (4,77 g, 6,52 mmol, 0,10 eq), acetato de potasio (12,8 g, 130 mmol, 2,00 eq) en 1,4-dioxano (240 ml) se calentó hasta 90 °C durante 16 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, una solución de peróxido de hidrógeno (30 %, 72 ml, 3,09 mol, 47,5 eq) se añadió gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (150 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 250 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 2:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido verde (17 g, 85 %).

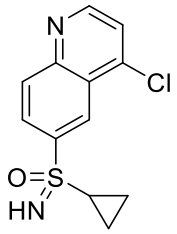
Parte VII: Síntesis de 4-cloro-6-(ciclopropiltio)quinolina



Una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (20,0 g, 82,5 mmol, 1,00 eq), ciclopropanotiolato de sodio (9,51 g, 99,0 mmol, 1,20 eq), Xantphos (9,54 g, 16,5 mmol, 0,20 eq), $PD_2(dba)_3$ (15,1 g, 16,5 mmol, 0,20 eq) y trietilamina (41,7 g, 412 mmol, 5,00 eq) en 1,4-dioxano (200 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 h en una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter

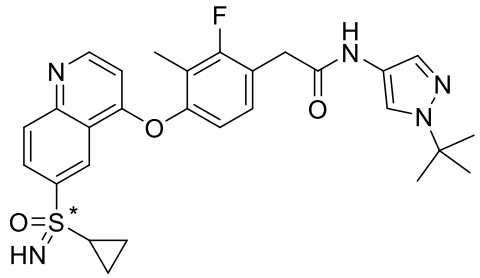
de petróleo/EtOAc 10:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (11,6 g, 56%).

Parte VIII: Síntesis de (4-cloroquinolin-6-il)(ciclopropil)(imino)-λ^6-sulfanona



Una solución de 4-cloro-6-(ciclopropiltio)quinolina (3,00 g, 12,7 mmol, 1,00 eq), (diacetoxiyodo)benceno (12,3 g, 38,2 mmol, 3,00 eq) y $(NH_4)_2CO_3$ (3,67 g, 38,2 mmol, 3,00 eq) en metanol (60 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió agua (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 35-65 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,7 g, 50 %).

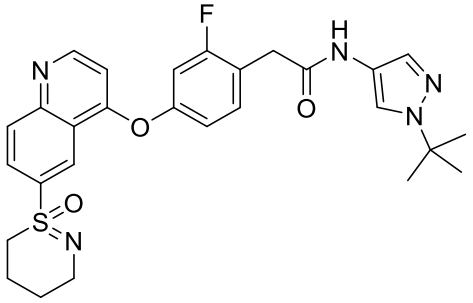
Parte IX: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida (Compuestos 441 y 442)



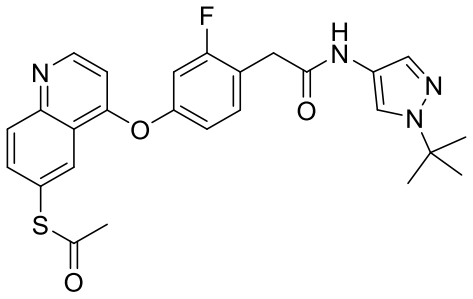
Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (572 mg, 1,87 mmol, 1,00 eq), (4-cloroquinolin-6-il)(ciclopropil)(imino)-λ^6-sulfanona (500 mg, 1,87 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (285 mg, 3,75 mmol, 2,00 eq), CuI (285 mg, 1.50 mmol, 0.8 eq), and *N*,*N*-dimetilglicina (116 mg, 1,12 mmol, 0,6 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó hasta 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 25-55 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto

racémico del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (350 mg, 35 %). Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral (columna: CHIRAL ART Cellulose-SC, 20 × 250 mm, 5 µm; fase móvil A: *n*-hexano/DCM (3:1), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 35 % de B). Los compuestos del título (compuesto 441 (enantiómero 1): 130,0 mg, 13 %; compuesto 442 (enantiómero 2): 103,2 mg, 10 %) se obtuvieron en forma de sólidos de color pardo (tiempo de retención (enantiómero 1): 5,08 min, tiempo de retención (enantiómero 2): 6,70 min, columna CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 nm, 3,5 µm, fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 50 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm). LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{31}FN_5O_3S$ $(M+H)^+$: 536,2, encontrado: 536,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 2H), 8,25-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,28-0,90 (m, 4H).

Ejemplo 7: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(1-óxido-3,4,5,6-tetrahidro-1λ^6,2-tiazin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 67); Preparado de acuerdo con el Esquema general 20



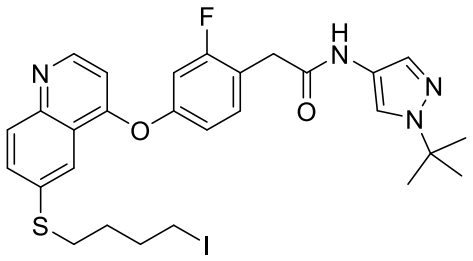
Parte I: Síntesis de *S*-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinolin-6-il)etanotioato



Una solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1,40 g, 2,82 mmol, 1,00 eq), tioacetato de potasio (643 mg, 5,63 mmol, 2,00 eq), $PD_2(dba)_3$ (129 mg, 0,141 mmol, 0,05 eq), Xantphos (163 mg, 0,282 mmol, 0,10 eq) y DIPEA (2,91 g, 22,5 mmol, 8,00 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó hasta 120 °C durante 15 min en una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna

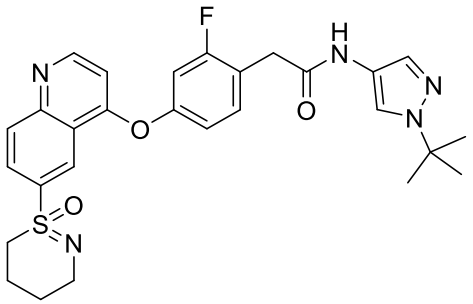
(éter de petróleo/EtOAc 5:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,33 g, 96 %).

Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((4-iodobutil)tio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Se añadió 1,4-diyodobutano (629 mg, 2,03 mmol, 2,00 eq) y K_2CO_3 (302 mg, 3,05 mmol, 3,00 eq) a una solución de *S*-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*h*(pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinolin-6-il)etanotioato (500,0 mg, 1,02 mmol, 1,00 eq) en DMF (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc (2 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (405 mg, 63 %).

Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(1-óxido-3,4,5,6-tetrahidro-1λ^6,2-tiazin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 67)

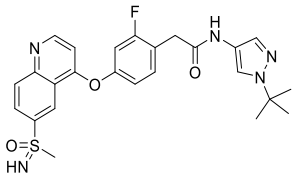
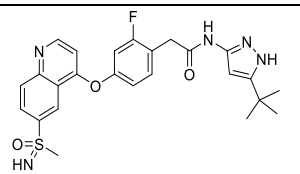


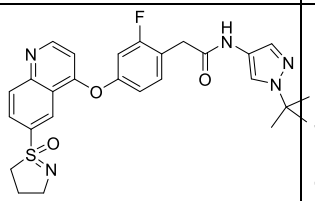
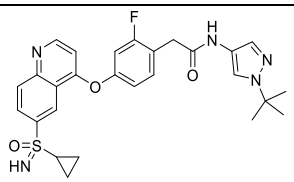
Se añadieron (diacetoxiyodo)benceno (764 mg, 2,37 mmol, 5,00 eq) y $(NH_4)_2CO_3$ (137 mg, 1,42 mmol, 3,00 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((4-iodobutil)tio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (300 mg, 0,474 mmol, 1,00 eq) in MeOH (3 ml) y la mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 20-50 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (12,1 mg, 4.5 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{31}FN_5O_3S$ $(M+H)^+$: 536,2, encontrado: 536,2. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,94-8,85 (m, 2H), 8,35-8,19 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,5, 2,1 Hz,

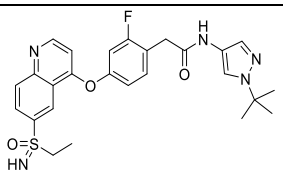
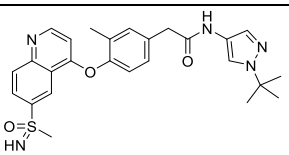
1H), 7,21 (dd, *J* = 7,6, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,54-3,39 (m, 2H), 3,29-3,16 (m, 2H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,23-2,12 (m, 1H), 1,79-1,62 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

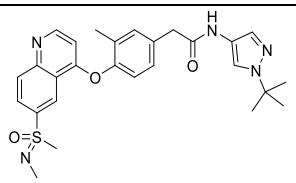
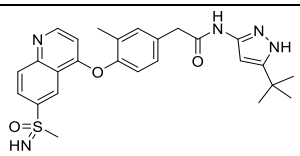
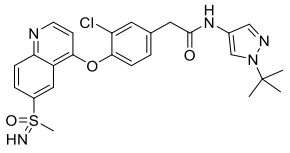
Ejemplo 8: Preparación de compuestos de sulfoximina adicionales

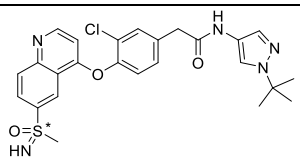
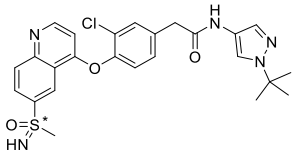
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 3, 4 y 5, y la descripción detallada.

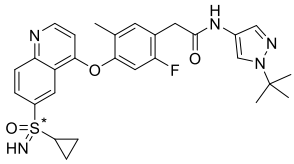
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
43		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,93-8,83 (m, 2H), 8,34-8,18 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	496,1 $(M+H)^+$
65		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,90-8,79 (m, 2H), 8,34-8,15 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	496,1

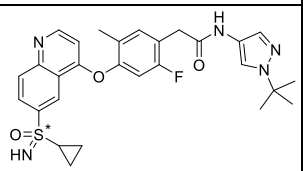
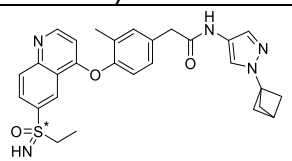
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
66		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(1-óxido-4,5-dihidro-3*H*-1λ^6-isotiazol-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,88 (dd, *J* = 10,9, 5,6 Hz, 1H), 3,78-3,74 (m, 1H), 3,73 (d, *J* = 3,6 Hz, 2H), 3,57-3,49 (m, 2H), 2,34-2,28 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	522,1 $(M+H)^+$
72		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,24-8,22 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,82	522,1 $(M+H)^+$

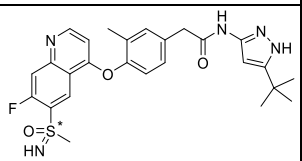
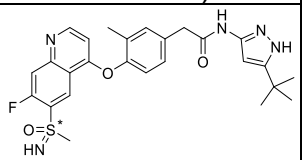
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(ddd, *J* = 12,6, 8,1, 4,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (dt, *J* = 14,1, 4,7 Hz, 1H), 1,08-1,00 (m, 1H), 1,00-0,89 (m, 2H)	
73		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,27 (c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,11 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	510,0 $(M+H)^+$
76		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,16 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52	492,2 $(M+H)^+$

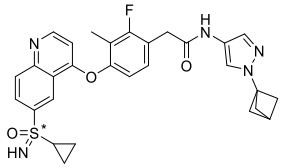
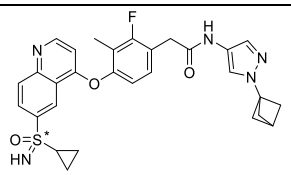
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
77		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*N*,*S*-dimetilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,90-8,77 (m, 2H), 8,29-8,10 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,28 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	506,2 $(M+H)^+$
88		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,56 (s, 1H), 8,96 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33-8,21 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,35-7,31 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,30 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)	492,2 $(M+H)^+$
90		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quin	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H),	512,1 $(M+H)^+$

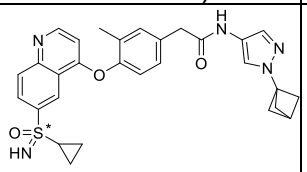
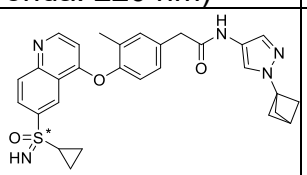
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		olin-4-il)oxi)fenil)acetamida	8,32-8,22 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,41 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
196	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,02 min, columna: (S,S) Whelk-O1, 4,6 × 50 mm, 3,5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: isopropanol (DEA al 0,1 %), separación isocrática con 50 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,35-8,19 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,57-7,39 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	512,1 $(M+H)^+$
197	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,20 min, columna: (S,S)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33-8,18 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,56-	534,1 $(M+Na)^+$

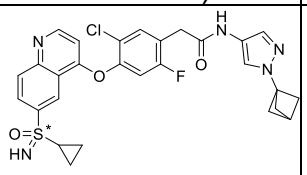
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	Whelk-O1, 4,6 × 50 mm, 3,5 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: isopropanol (DEA al 0,1 %), separación isocrática con 50 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)		7,42 (m, 3H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,22 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
466	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,87 min, columna: CHIRALPAK AD-3, 3,0 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (amoníaco 20 mM), gradiente: 10-50 % de B en 4 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 2 min, caudal: 2,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91-8,82 (m, 2H), 8,24-8,23 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,80-2,90 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,25-1,15 (m, 1H), 1,15-1,00 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 2H)	536,2 $(M+H)^+$

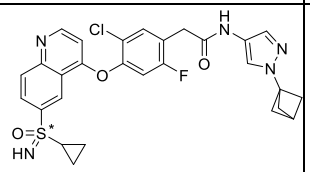
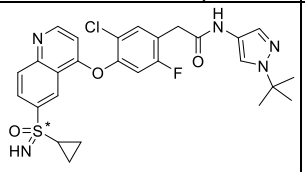
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
467	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 4,89 min, columna: CHIRALPAK AD-3, 3,0 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (amoníaco 20 mM), gradiente: 10-50 % de B en 4 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 2 min, caudal: 2,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,96-8,80 (m, 2H), 8,31-8,16 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,84 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,30-1,13 (m, 1H), 1,15-1,00 (m, 1H), 1,00-0,90 (m, 2H)	536,2 $(M+H)^+$
593	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,93 min; columna: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,28	516,2 $(M+H)^+$

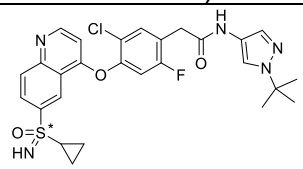
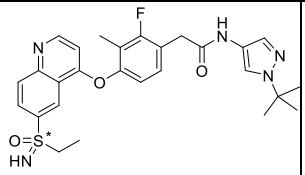
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		(c, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,59 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,13 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	
620	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,64 min; columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (1:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(4-((7-fluoro-6-(*S*-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	510,2 $(M+H)^+$
621	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 2,19 min; columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A:	*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(4-((7-fluoro-6-(S-metilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 11,4 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H),	510,2 $(M+H)^+$

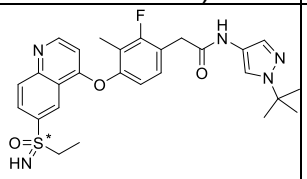
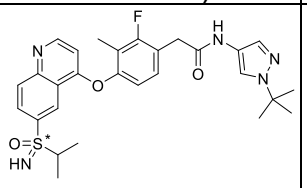
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	hexano/DCM (1:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		6,30 (s, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,31 (d, *J* = 1,3 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	
527	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,93 min, columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (1:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 50 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,85 (td, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,20-1,18 (m, 1H), 1,10-1,06 (m, 1H), 1,04-0,93 (m, 2H)	546,1 $(M+H)^+$
528	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 5,11 min, columna:	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16	546,1 $(M+H)^+$

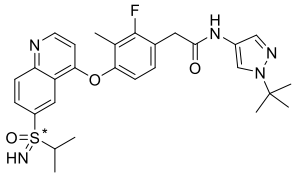
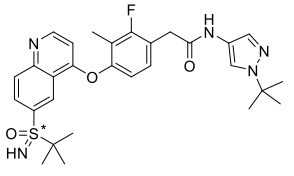
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (1:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 50 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,55 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,85 (td, *J* = 7,8, 4,0 Hz, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,07 (s, 3H), 1,20-1,18 (m, 1H), 1,10-1,06 (m, 1H), 1,04-0,93 (m, 2H)	
529	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,24 min, columna: Lux Cellulose-4, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH/ACN (1:1, DEA al 0,1 %), separación isocrática con 50 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,23-1,05 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 2H)	528,2 $(M+H)^+$
530	 enantiómero 2	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 7,91	528,2 $(M+H)^+$

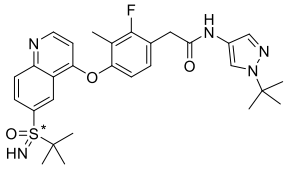
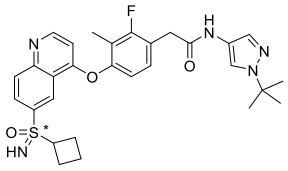
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	(tiempo de retención: 1,72 min, columna: Lux Cellulose-4, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH/ACN (1:1, DEA al 0,1 %), separación isocrática con 50 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	3-metilfenil)acetamida	(s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,54 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,23-1,05 (m, 2H), 1,01-0,92 (m, 2H)	
531	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,01 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,91-8,82 (m, 2H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,84 (tt, *J* = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,12-0,91 (m, 3H)	566,0 $(M+H)^+$

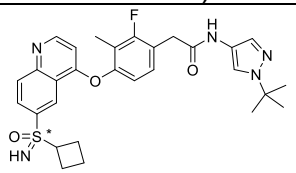
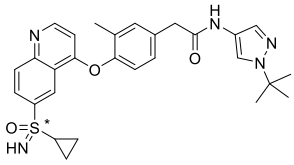
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
532	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,88 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,91-8,82 (m, 2H), 8,28-8,23 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,84 (tt, *J* = 8,3, 4,6 Hz, 1H), 2,61 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,12-0,91 (m, 3H)	566,0 $(M+H)^+$
533	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,41 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 25 %	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,91-8,83 (m, 2H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,84 (tt, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,14-0,91 (m, 3H)	556,1 $(M+H)^+$

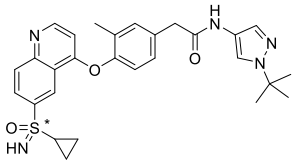
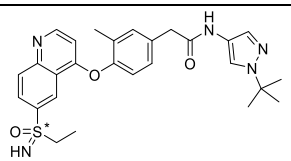
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)			
534	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 4,41 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 25 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,91-8,83 (m, 2H), 8,26-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,84 (tt, *J* = 8,1, 4,7 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,26-1,14 (m, 1H), 1,14-0,91 (m, 3H)	556,1 $(M+H)^+$
535	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,47 min, columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH,	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,92-8,81 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	524,1 $(M+H)^+$

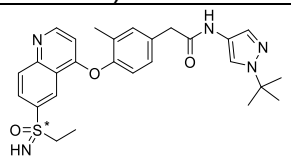
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)			
536	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 2,05 min, columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,92-8,81 (m, 2H), 8,24-8,22 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,49-7,34 (m, 2H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	524,1 $(M+H)^+$
537	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,33 min, columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %),	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(propan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89-8,81 (m, 2H), 8,28-8,15 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,07	538,1 $(M+H)^+$

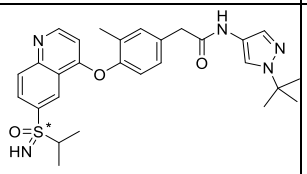
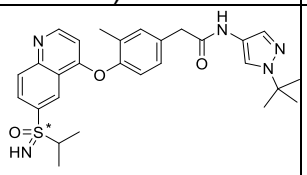
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		(s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 6H)	
538	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,75 min, columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(propan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89-8,81 (m, 2H), 8,28-8,15 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 6H)	538,1 $(M+H)^+$
539	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,99 min, columna: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-metilpropan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,90-8,81 (m, 2H), 8,28-8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,06	552,1 $(M+H)^+$

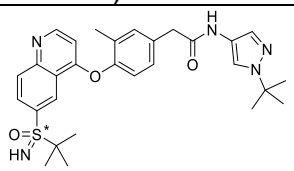
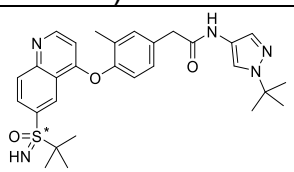
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	(DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		(s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (s, 9H)	
540	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,42 min, columna: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-metilpropan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,90-8,81 (m, 2H), 8,28-8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (s, 9H)	552,1 $(M+H)^+$
541	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 5,82 min, columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm;	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89-8,76 (m, 2H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H),	550,1 $(M+H)^+$

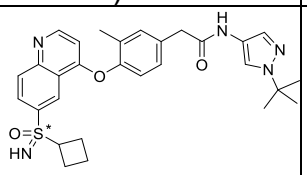
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 7 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		4,12-4,07 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 5H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
542	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 8,30 min, columna: CHIRALPAK IH-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 7 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89-8,76 (m, 2H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16-1,95 (m, 5H), 1,93-1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	550,1 $(M+H)^+$
543	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,42 min, columna: (R,R) Whelk-O1, 4,6 × 50	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,89 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 7,99 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-	518,2 $(M+H)^+$

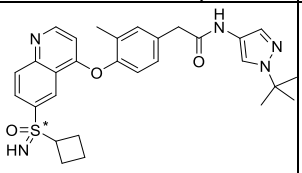
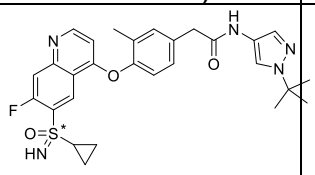
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	mm, 3,5 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,14-0,89 (m, 4H)	
544	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,94 min, columna: (R,R) Whelk-O1, 4,6 × 50 mm, 3,5 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,89 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,16 (m, 2H), 7,99-7,92 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,52 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,84 (tt, *J* = 7,9, 4,7 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,14-0,89 (m, 4H)	518,2 $(M+H)^+$
545	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,61 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB,	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,19 (m,	506,2 $(M+H)^+$

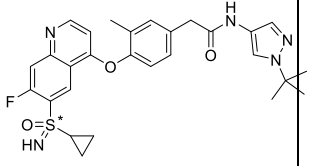
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), gradiente: 10-50 % de B en 2 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 1 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)		2H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)	
546	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,68 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), gradiente: 10-50 % de B en 2 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 1 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,89 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,19 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,30 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,13 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H)	506,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
547	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,55 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), gradiente: 10-50 % de B en 2 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 1 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(propan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90-8,77 (m, 2H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,21-1,18 (m, 6H)	520,2 $(M+H)^+$
548	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,61 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(propan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90-8,77 (m, 2H), 8,21-8,19 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s,	520,2 $(M+H)^+$

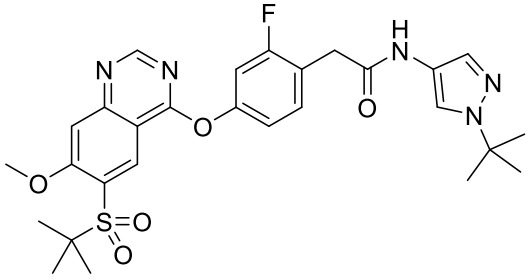
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	(1:1, DEA al 0,1 %), gradiente: 10-50 % de B en 2 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 1 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)		9H), 1,21-1,18 (m, 6H)	
549	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,46 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), gradiente: 10-50 % de B en 2 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 1 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-metilpropan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90-8,77 (m, 2H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (s, 9H)	534,1 $(M+H)^+$
550		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-metilpropan-2-ilsulfonimidoil)quinolin-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90-8,77 (m, 2H), 8,22-8,17 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46	534,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,53 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), gradiente: 10-50 % de B en 2 min, luego se mantiene al 50 % de B durante 1 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	4-il)oxi)fenil)acetamida	(s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,28 (s, 9H)	
551	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,08 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25-8,12 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,09 (p, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,39 (c, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	532,2 $(M+H)^+$

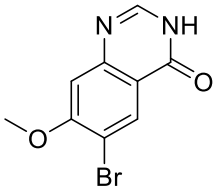
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	onda: 220 nm)			
552	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,24 min, columna: CHIRAL ART Cellulose-SB, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: EtOH:ACN (1:1, DEA al 0,1 %), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutanosulfonimidoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25-8,12 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,4w6 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,20 (m, 2H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,09 (p, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,39 (c, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,95 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	532,2 $(M+H)^+$
553	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 4,31 min, columna: (R,R) Whelk-O1, 4,6 × 50 mm, 3,5 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)-7-fluoroquinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,61 (s,	536,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,27-1,00 (m, 4H)	
554	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,66 min, columna: (R,R) Whelk-O1, 4,6 × 50 mm, 3,5 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropanosulfonimidoil)-7-fluoroquinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,03 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,98-2,94 (m, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,27-1,00 (m, 4H)	536,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 9: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 2); Preparado de acuerdo con el Esquema general 11

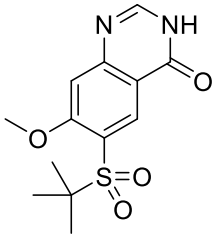


Parte I: Síntesis de 6-bromo-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona



Se calentó una solución de ácido 2-amino-5-bromo-4-metoxibenzoico (4,80 g, 19,5 mmol, 1,00 eq) y acetato de amonio (30,1 g, 390 mmol, 20,0 eq) en ortoformiato de trimetilo (100 ml) hasta 100 °C durante una noche. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido gris (4,09 g, rendimiento del 82 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

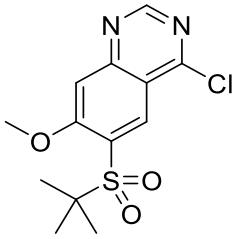
Parte II: Síntesis de 6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona



Una solución de 6-bromo-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (4,09 g, 16,1 mmol, 1,00 eq), 2-metilpropano-2-tiol (3,6 ml, 31,9 mmol, 2,00 eq), Na_2CO_3 (3,37 g, 30,8 mmol, 1,90 eq) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,6 g, 0,483 mmol, 0,03 eq) en DMF (56 ml) se calentó hasta 100 °C durante 6 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Los subproductos insolubles se separaron por filtración. Se añadió agua y el producto precipitado se separó por filtración y se lavó con éter de petróleo.

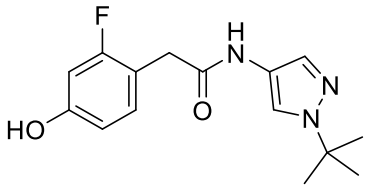
El tioéter intermedio se disolvió en MeOH (140 ml), EtOAc (140 ml) y agua (140 ml) y e añadió oxona (22,5 g, 134 mmol, 8,70 eq). Después de agitar a temperatura ambiente durante 16 h, la mezcla se filtró y se lavó con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El pH de la solución acuosa se llevó a 7-8 mediante la adición de $NaHCO_3$ y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$, se secaron sobre $MgSO_4$, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,57 g, rendimiento del 54 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte III: Síntesis de 6-(*terc*-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinazolina



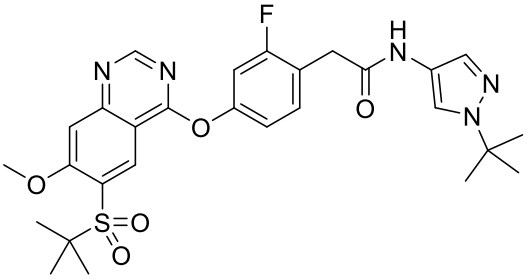
Se añadió $POCl_3$ (56,9 mg, 0,371 mmol, 1,10 eq) gota a gota a una solución de 6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4(3*H*)-ona (100,0 mg, 0,337 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (51,2 mg, 0,506 mmol, 1,50 eq) en tolueno (1 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla reacción se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, esta mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente reacción.

Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida



Se añadió gota a gota DIPEA (2,28 g, 17,6 mmol, 3,00 eq) a una solución de ácido (2-fluoro-4-hidroxifenil)acético (1,0 g, 5,88 mmol, 1,00 eq) y 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (1,23 g, 8,82 mmol, 1,10 eq) en DMF (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, a la solución se añadió gota a gota anhídrido propilfosfónico (0,71 g, 17,6 mmol, 3,00 eq) y la mezcla de reacción se agitó durante 4 h a esta temperatura. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna (hexanos/EtOAc 3:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (500 mg, rendimiento del 29 %).

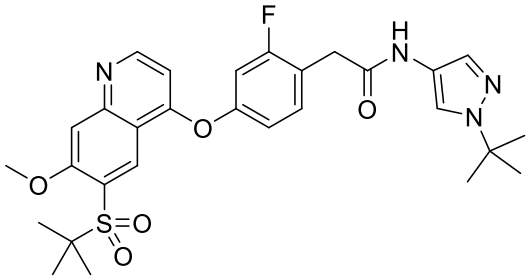
Parte V: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinazolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 2)



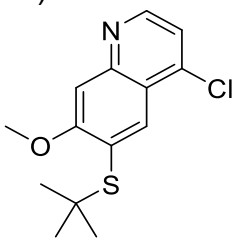
Se añadió K_2CO_3 (132,0 mg, 0,954 mmol, 3,00 eq) a una solución de 6-(*terc*-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinazolina (100,0 mg, 0,318 mmol, 1,00 eq) y *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (102,0 mg, 0,350 mmol, 1,10 eq) en DMF (2 ml). La mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante una noche. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH C18 OBD; 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; separación isocrática con 35 % de B durante 13 min; longitud de onda: 220 nm; Tr1: 11 min). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (10,3 mg, 5.2 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{33}FN_5O_5S$ $(M+H)^+$: 570,2, encontrado: 570,1. RMN de ^1H

(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 9,04-8,56 (m, 2H), 7,94 (t, J = 9,9 Hz, 1H), 7,65 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 7,57-7,41 (m, 2H), 7,40-7,30 (m, 1H), 7,21 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 4,20-3,95 (m, 3H), 3,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 1,61-1,42 (m, 9H), 1,41-1,21 (m, 9H).

Ejemplo 10: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 3); Preparado de acuerdo con el Esquema general 11

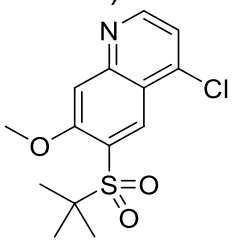


Parte I: Síntesis de 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina



Una solución de 6-bromo-4-cloro-7-metoxiquinolina (disponible en el mercado, 5,0 g, 18,3 mmol, 1,00 eq), 2-metilpropano-2-tiol (1,99 g, 22,0 mmol, 1,20 eq), $PD(PPh_3)_4$ (0,64 g, 0,550 mmol, 0,03 eq) y Na_2CO_3 (3,89 g, 36,7 mmol, 2,00 eq) en DMF (50 ml) se calentó hasta 100 °C bajo una atmósfera inerte de nitrógeno durante 6 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, gradiente: 40-70 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (3 g, 58 %).

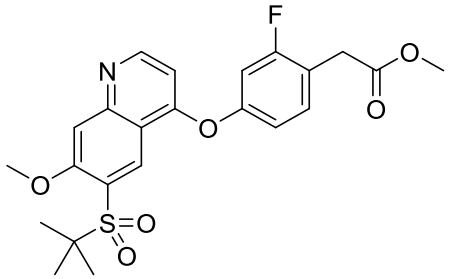
Parte II: Síntesis de 6-(*terc*-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina



Una solución de 6-(*terc*-butiltio)-4-cloro-7-metoxiquinolina (3,0 g, 10,6 mmol, 1,00 eq) y oxona (7,26 g, 42,6 mmol, 4,00 eq) en MeOH (90 ml), agua (90 ml) y EtOAc (90 ml) se agitó durante 16 h a temperatura ambiente. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 300 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y

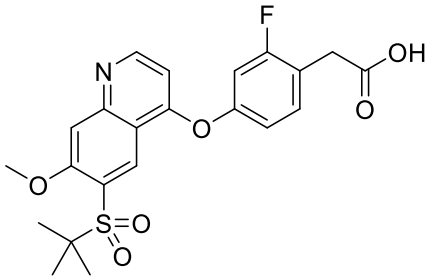
se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, gradiente: 40-70 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,5 g, 45 %).

Parte III: Síntesis de 2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetato de metilo



Una solución de 6-(*terc*-butilsulfonil)-4-cloro-7-metoxiquinolina (500,0 mg, 1,59 mmol, 1,00 eq) y 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (293,4 mg, 1,59 mmol, 1,00 eq) en clorobenceno (5 ml) se calentó hasta 130 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, gradiente: 60-90 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (300 mg, 41 %).

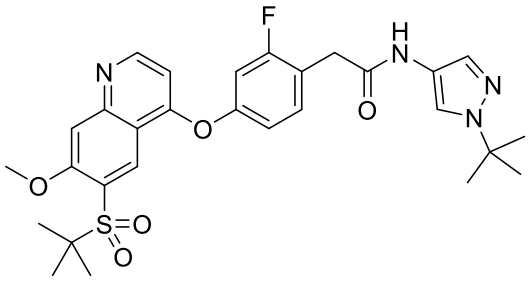
Parte IV: Síntesis de ácido 2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acético



Una solución de 2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetato de metilo (384,5 mg, 0,867 mmol, 1,00 eq) y LiOH (41,5 mg, 1,73 mmol, 2,00 eq) en THF (4 ml) y agua (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN, gradiente: 20-50 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (260 mg, 67 %).

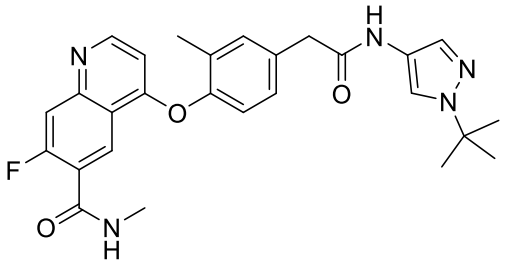
Parte V: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-

7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (Compuesto 3)

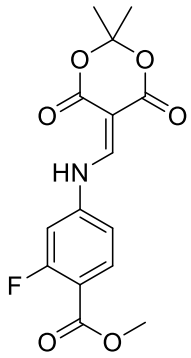


Se añadió gota a gota anhídrido propilfosfónico (106,7 mg, 0,336 mmol, 3,00 eq) a una solución de ácido 2-(4-((6-(*terc*-butilsulfonil)-7-metoxiquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acético (50,0 mg, 0,112 mmol, 1,00 eq), 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (15,6 mg, 0,112 mmol, 1,00 eq) y DIPEA (43,3 mg, 0,336 mmol, 3,00 eq) en DMF (0,5 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH C18 OBD, 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; gradiente: 38-43 % de B en 13 min; longitud de onda: 220 nm; Tr1: 11 min). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (15 mg, 23 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{34}FN_4O_5S$ $(M+H)^+$: 569,2, encontrado: 569,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,32 (s, 9H).

Ejemplo 10a: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida (Compuesto 490); Preparada de acuerdo con el Esquema general 8.

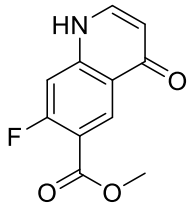


Parte I: Síntesis de 4-(((2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-ilidene)metil)amino)-2-fluorobenzoato de metilo



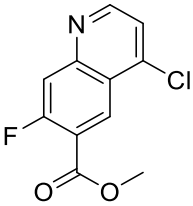
Una solución de ácido de Meldrum (22,0 g, 153 mmol, 1,00 eq) y 4-amino-2-fluorobenzoato de metilo (29,7 g, 176 mmol, 1,15 eq) en ortoformiato de trietilo (220 ml) se calentó hasta 105 °C durante 2 h. Posteriormente, el producto precipitado se separó por filtración, se lavó con MeOH (3 x 20 ml) y se secó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (44 g, 89 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte II: Síntesis de 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de metilo



Una solución de 4-(((2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-iliden)metil)amino)-2-fluorobenzoato de metilo (20,0 g, 61,9 mmol, 1,00 eq) en éter difenílico (100 ml) se calentó hasta 230 °C durante 1 h. Posteriormente, el producto precipitado se separó por filtración, se lavó con hexano (3 x 100 ml) y se secó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (12 g, 88 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

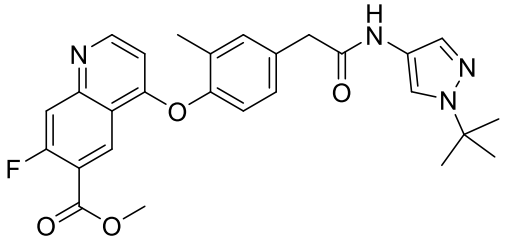
Parte III: Síntesis de 4-cloro-7-fluoroquinolin-6-carboxilato de metilo



Una solución de 7-fluoro-4-oxo-1,4-dihidroquinolin-6-carboxilato de metilo (10,0 g, 45,2 mmol, 1,00 eq) en cloruro de fosforilo (30 ml) se calentó hasta 110 °C durante 1 h. Posteriormente, se inactivó la mezcla de reacción cuidadosamente con agua y el pH de la solución se llevó a 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de Na_2CO_3. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (200 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 10:1). El compuesto del

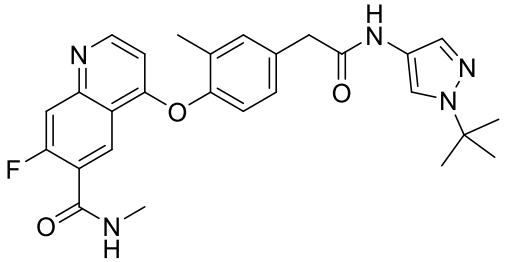
título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,2 g, rendimiento del 11 %).

Parte IV: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxilato de metilo



Una solución de 4-cloro-7-fluoroquinolin-6-carboxilato de metilo (1,00 g, 4,17 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (1,20 g, 4,17 mmol, 1,00 eq) y Cs_2CO_3 (7,72 g, 8,35 mmol, 2,00 eq) en DMA (10 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-80 % de B en 50 min; longitud de onda: 254 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,5 g, 73 %).

Parte V: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida (Compuesto 490)

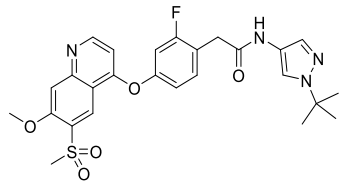
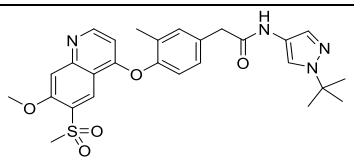


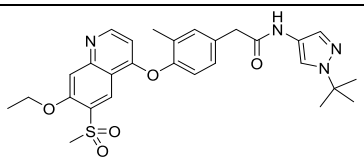
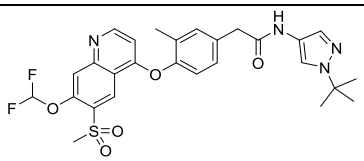
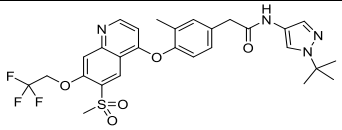
Se añadió una solución de metilamina en MeOH (30 %, 1,75 ml) a una solución de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxilato de metilo (350 mg, 714 µmol, 1,00 eq) en MeOH (1,75 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (TFA al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 30 min; longitud de onda: 254 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (137 g, 39 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{29}FN_5O_3$ (M+H)+: 490,2, encontrado: 490,2. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

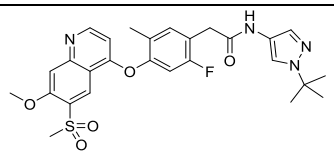
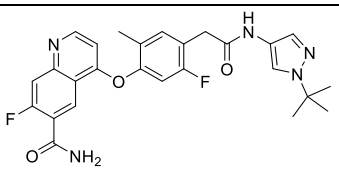
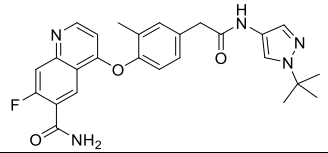
Ejemplo 11: Preparación de compuestos adicionales de quinolina y

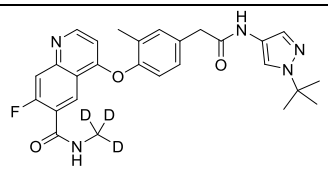
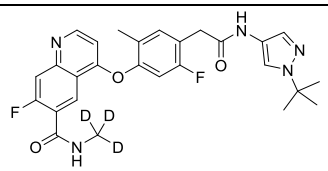
quinazolina 7-sustituidos

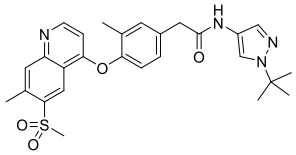
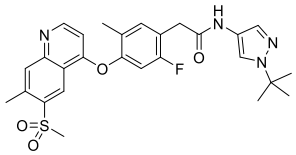
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 9, 10 y 10a y la descripción detallada.

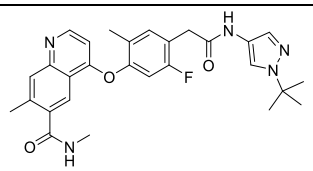
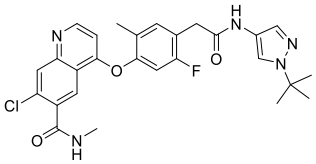
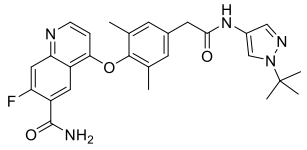
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
39		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((7-metoxi-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	527,0 $(M+H)^+$
216		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((7-metoxi-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	523,3 $(M+H)^+$

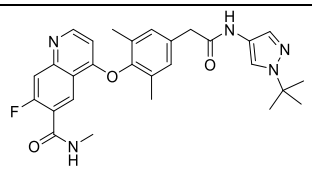
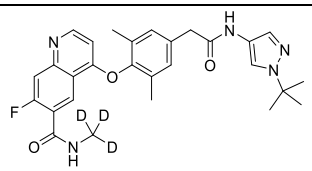
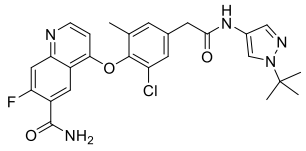
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
217		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((7-etoxi-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,40 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,53-1,44 (m, 12H)	537,2 $(M+H)^+$
218		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((7-(difluorometoxi)-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,96-7,94 (s, 2H), 7,69 (t, *J* = 72,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,52 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	559,0 $(M+H)^+$
219		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)-7-(2,2,2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,46 (s,	591,2 $(M+H)^+$

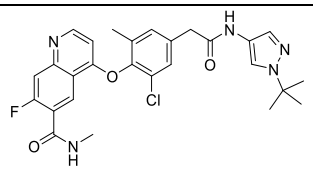
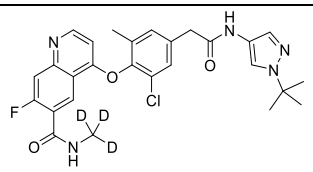
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		trifluoroetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,22 (c, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
412		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((7-metoxi-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		541,1 $(M+H)^+$
465		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 2H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	494,3 $(M+H)^+$
489		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,72-8,66 (m, 2H),	476,2 $(M+H)^+$

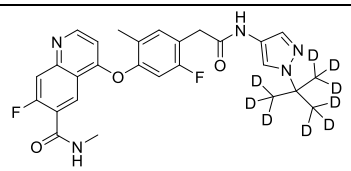
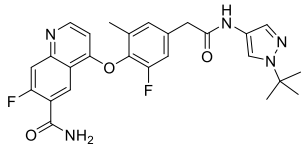
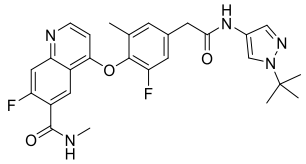
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	8,02 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86-7,83 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
493		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	493,3 $(M+H)^+$
494		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,87	511,3 $(M+H)^+$

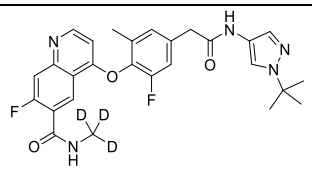
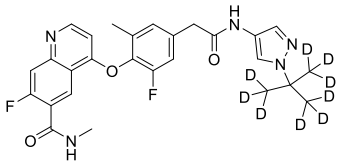
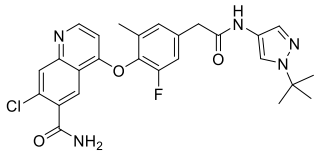
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
495		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((7-metil-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	507,2 $(M+H)^+$
496		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((7-metil-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	525,2 $(M+H)^+$

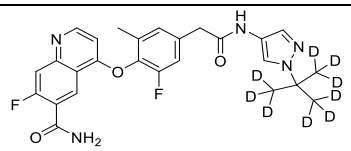
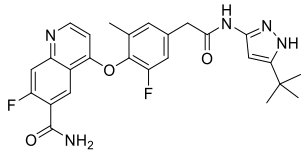
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
564		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*,7-dimetilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,52 (c, J = 4,6 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,55 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	504,1 $(M+H)^+$
565		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-cloro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,64 (c, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,23 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,83 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	524,1 $(M+H)^+$
581		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-7-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,75-8,66 (m, 2H), 8,03 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz,	490,3 $(M+H)^+$

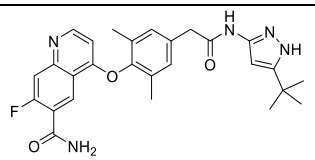
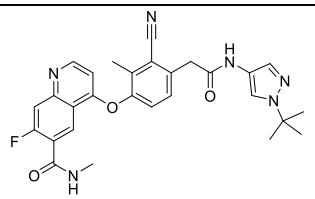
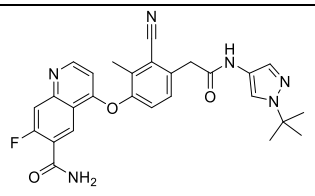
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		fluoroquinolin-6-carboxamida	1H), 7,19 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	
582		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,73-8,61 (m, 2H), 8,56 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,19 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,56 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,06 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	504,4 $(M+H)^+$
583		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-7-fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,74-8,62 (m, 2H), 8,55 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,31 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	507,4 $(M+H)^+$
584		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,71 (dd, *J* = 14,7, 6,5 Hz, 2H), 8,06 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,91-7,87 (m,	510,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	2H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
585		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,66-8,59 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,90 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	524,2 $(M+H)^+$
586		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	527,3 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
596		7-fluoro-4-(5-fluoro-2-metil-4-(2-((1-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,63-8,59 (m, 2H), 7,97-7,83 (m, 2H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H)	517,2 $(M+H)^+$
598		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90-7,87 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,54-6,49 (m, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	494,1 $(M+H)^+$
599		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,64-8,59 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,9, 2,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51	508,1 $(M+H)^+$

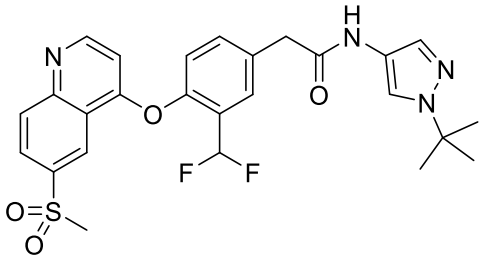
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
600		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,90 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,9 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,20 (s, 9H)	511,2 $(M+H)^+$
601		7-fluoro-4-(2-fluoro-6-metil-4-(2-((1-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,65-8,60 (m, 2H), 7,95-7,90 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H)	517,2 $(M+H)^+$
602		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H),	510,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-7-cloroquinolina-6-carboxamida	8,19-8,17 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,56 (dd, *J* = 5,2, 1,3 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	
608		7-fluoro-4-(2-fluoro-6-metil-4-(2-((1-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92-7,86 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 11,0, 2,0 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,51 (dd, *J* = 5,3, 1,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 2,18 (s, 3H)	503,2 $(M+H)^+$
617		4-(4-(2-((5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,13 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,89 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 6,52 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H),	494,2 $(M+H)^+$

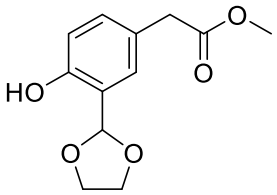
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			6,30 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	
618		4-(4-(2-((5-(*terc*-butilo)-1*h*-pirazol-3-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,75-8,66 (m, 2H), 8,05 (s, 1H), 7,87-7,83 (m, 2H), 7,21 (s, 2H), 6,36-6,27 (m, 2H), 6,04 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,07 (s, 6H), 1,25 (s, 9H)	490,2 $(M+H)^+$
611		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-cyano-2-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,65-8,59 (m, 2H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,57-7,44 (m, 2H), 6,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,85 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	515,2 $(M+H)^+$
610		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-ciano-2-metilfenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,91-7,87 (m, 2H), 7,61 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz,	501,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 7,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,93 (s, 2H), 2,36 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	

Ejemplo 12: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(difluorometil)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 92); Preparado de acuerdo con el Esquema general 7

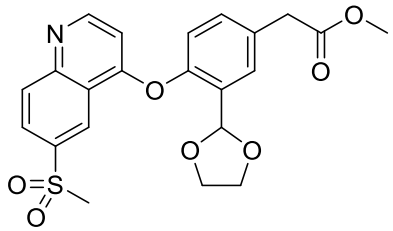


Parte I: Síntesis de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-hidroxifenil)acetato de metilo



Se añadieron etilenglicol (6,39 g, 103 mmol, 4,00 eq), ortoformiato de trietilo (3,01 g, 28,3 mmol, 1,10 eq) y tribromuro de tetrabutilamonio (0,12 g, 0,257 mmol, 0,01 eq) a una solución de 2-(3-formil-4-hidroxifenil)acetato de metilo (5,0 g, 25,7 mmol, 1,0 eq) en tolueno (50 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, la reacción se detuvo con agua/hielo (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 5:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (2,8 g, 46%).

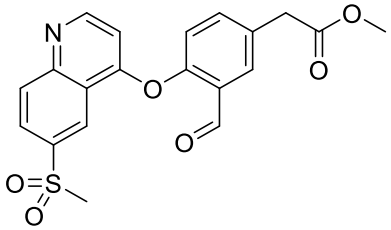
Parte II: Síntesis de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo



Se añadieron 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina (1,00 g, 4,18 mmol, 1,00 eq,

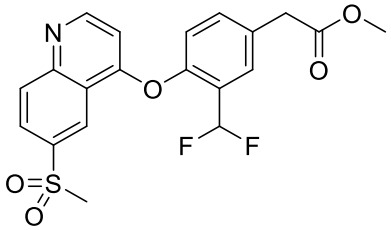
que se puede sintetizar como se muestra en la Parte II del Ejemplo 30) y Cs_2CO_3 (2,74 g, 8,39 mmol, 2,00 eq) a una solución de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-hidroxifenil)acetato de metilo (1,0 g, 4,20 mmol, 1,00 eq) en NMP (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, la reacción se detuvo con agua/hielo (50 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (600 mg, 32 %).

Parte III: Síntesis de 2-(3-formil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo



Se añadió cloruro de hierro (III) (1,26 g, 4,66 mmol, 2,50 eq) a una solución de 2-(3-(1,3-dioxolan-2-il)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato (590 mg, 1,33 mmol, 1,00 eq) en DCM (12 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, la reacción se detuvo con agua/hielo (50 ml) y el pH de la solución se ajustó a 8 con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título (480 mg) se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

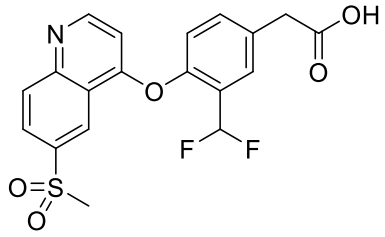
Parte IV: Síntesis de 2-(3-(difluorometil)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo



Se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (1,04 g, 4,71 mmol, 4,00 eq) a una solución de 2-(3-formil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (470 mg, 1,18 mmol, 1,00 eq) y EtOH (10,8 mg, 0,235 mmol, 0,20 eq) en DCM (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Posteriormente, la reacción se detuvo con agua/hielo y el pH de la solución se ajustó a 8 con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml), las fases orgánicas combinadas se secaron sobre

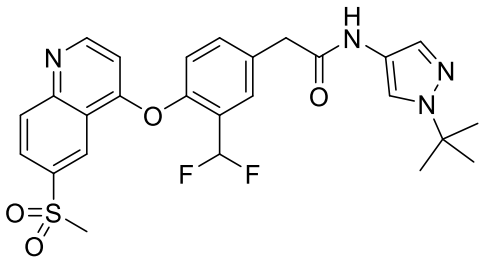
Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 30-60 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (210 mg, 42 %).

Parte V: Síntesis de ácido 2-(3-(difluorometil)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acético



Se añadió LiOH (20,5 mg, 0,854 mmol, 2,00 eq) a una solución de 2-(3-(difluorometil)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (180 mg, 0,427 mmol, 1,00 eq) en THF (2 ml) y agua (2 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El pH de la solución se ajustó a 4 con ácido clorhídrico y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 35-65 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (150 mg, 86 %).

Parte VI: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(difluorometil)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 92)

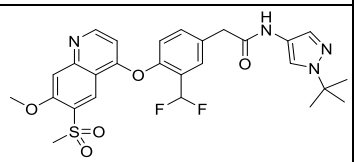
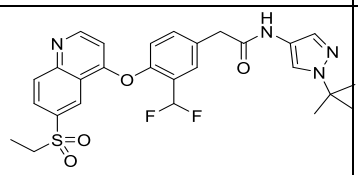
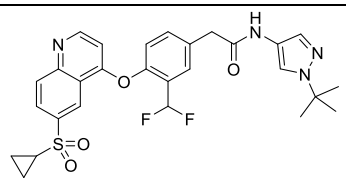


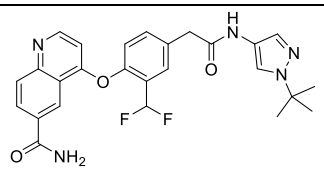
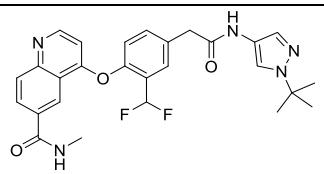
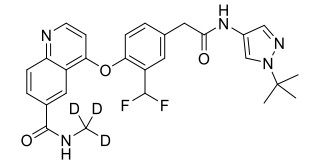
Se añadieron 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (41,0 mg, 0,295 mmol, 1,00 eq), DIPEA (114 mg, 0,885 mmol, 3,00 eq) y HATU (168 mg, 0,443 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(3-(difluorometil)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acético (120 mg, 0,295 mmol, 1,00 eq) en DMF (1,2 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La reacción se detuvo con agua/hielo (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 2 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (amoníaco al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 20-50 % de B en 30 min; longitud

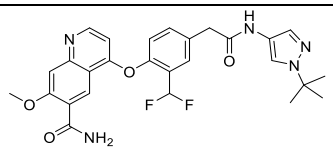
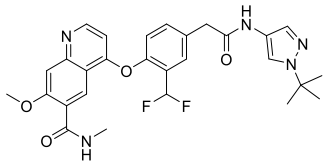
de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (108 mg, 69 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{27}F_2N_4O_4$ $(M+H)^+$: 529,2, encontrado: 529,0. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,89-8,87 (m, 2H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,24 (t, J = 54,0 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

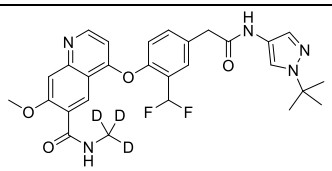
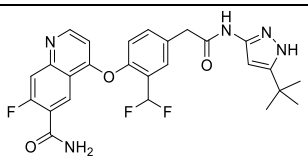
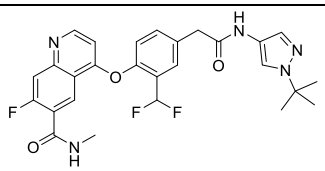
Ejemplo 13: Preparación de compuestos de difluorometilfenileno adicionales

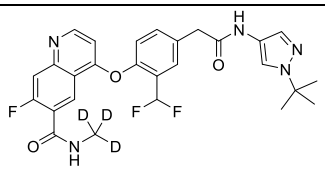
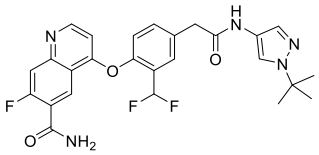
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 12 y la descripción detallada.

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
413		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(difluorometil)-4-((7-metoxi-6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		559,0 $(M+H)^+$
417		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(difluorometil)-4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		543,1 $(M+H)^+$
418		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-(difluorometil)fenil)acetamida		555,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
462		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,77 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,32-8,21 (m, 1H), 8,10 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,70-7,57 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	494,0 $(M+H)^+$
463		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,81-8,76 (m, 2H), 8,24 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 54,4 Hz, 1H), 6,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 2,86 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	508,1 $(M+H)^+$
574		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,92-8,83 (m, 1H), 8,78-8,76 (m, 2H), 8,24 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,10	511,1 $(M+H)^+$

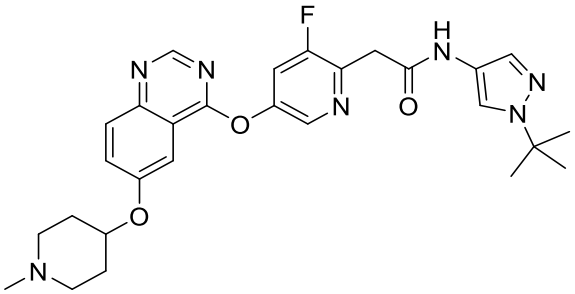
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		(difluorometil)fenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	
578		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-metoxiquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,73-8,62 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,33 (s, 1H), 7,19 (t, *J* = 52,0 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,48 (s, 9H)	524,1 $(M+H)^+$
579		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-metoxi-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,68-8,61 (m, 2H), 8,39 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,67-7,41 (m, 3H), 7,34 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,20 (t, *J* = 56,0 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 2,84 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	538,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
580		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-metoxi-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,19 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	541,1 $(M+H)^+$
619		4-(4-(2-((5-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-3-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,89-7,85 (m, 3H), 7,78-7,76 (m, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (t, *J* = 54,3 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 1,25 (s, 9H)	512,2 $(M+H)^+$
576		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,58-8,52 (m, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m,	526,2 $(M+H)^+$

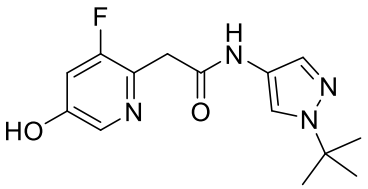
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 54,5 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,84 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
577		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 11,6 Hz, 1H), 7,77-7,70 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	529,2 $(M+H)^+$
575		4-(4-(2-((1-(*terc*-butilo)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-(difluorometil)fenoxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,97-7,93 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 2H), 7,74 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 54,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,72	512,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 2H), 1,49 (s, 9H)	

Ejemplo 14: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)pyridin-2-il)acetamida (Compuesto 20); Preparado de acuerdo con el Esquema general 15

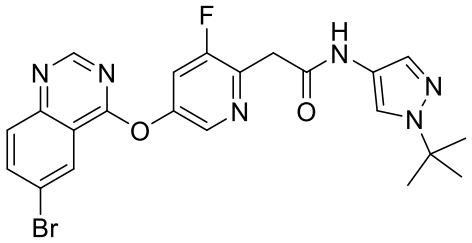


Parte I: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida



Se añadió EDC (19,7 g, 127 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acético (14,5 g, 84,7 mmol, 1,00 eq), 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (11,8 g, 84,7 mmol, 1,00 eq), HOBt (17,2 g, 127 mmol, 1,50 eq) y DIPEA (32,9 g, 254 mmol, 3,00 eq) en THF (145 ml) y DCM (145 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió agua (200 ml) y el producto se extrajo con una mezcla de EtOAc y 2-metiltetrahidrofurano (1:1, 5 x 150 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 10:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo(17,3 g, 70 %).

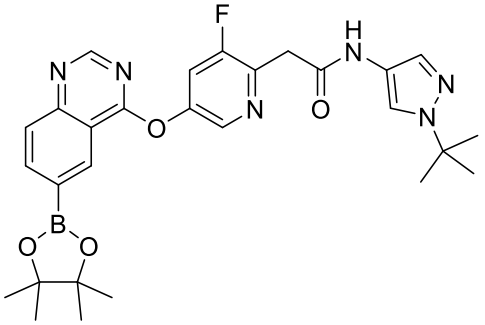
Parte II: Síntesis de 2-(5-((6-bromoquinazolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



Se añadió K_2CO_3 (3,92 g, 28,3 mmol, 3,00 eq) a una solución de 6-bromo-4-cloroquinazolina (2,3 g, 9,45 mmol, 1,00 eq) y *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (2,76 g, 9,45 mmol, 1,00 eq, que se puede

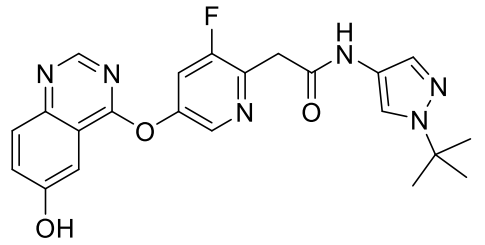
preparar como se muestra en la Parte I del Ejemplo 15) en DMF (23 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadió EtOAc (200 ml) y la mezcla se lavó con agua (2 x 100 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (5,5 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida



Una solución de 2-(5-((6-bromoquinazolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (5,0 g, 10,0 mmol, 1,00 eq) y bis(pinacolato)diboro (3,05 g, 12,0 mmol, 1,20 eq), KOAc (2,95 g, 30,0 mmol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,1 g, 1,50 mmol, 0,15 eq) en 1,4-dioxano (80 ml) se calentó hasta 70 °C durante 2,5 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se diluyó con EtOAc (200 ml) y se lavó con agua (2 x 100 ml). Posteriormente, la fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se retiró a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido rojo parduzco (8,5 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

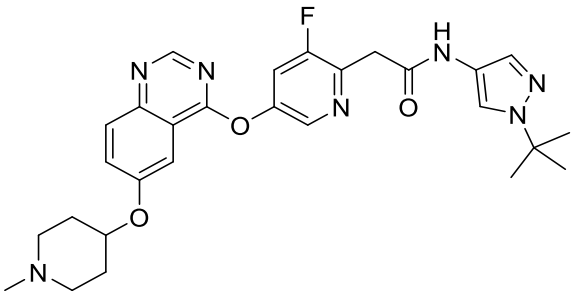
Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-hidroxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida



Se añadió una solución de peróxido de hidrógeno en agua (30 %, 8 ml) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (8,0 g, 14,6 mmol, 1,00 eq) en THF (80 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Posteriormente, la mezcla se filtró y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B:

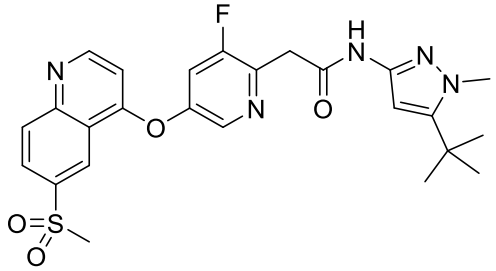
ACN, gradiente: 30-70 % de B en 20 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo amarillento (2 g, 48 % en 3 etapas).

Parte V: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 20)



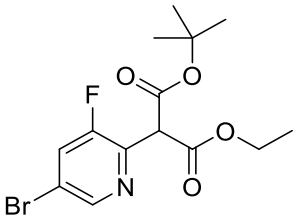
Se añadió di-*terc*-butil-azodicarboxilato (844,1 mg, 3,67 mmol, 2,00 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-hidroxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (800 mg, 1,83 mmol, 1,00 eq), 1-metilpiperidin-4-ol (316,7 mg, 2,75 mmol, 1,50 eq) y PPh_3 (961,6 mg, 3,67 mmol, 2,00 eq) en THF (16 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1,5 h. Se añadió EtOAc (50 ml) y la solución se lavó con agua (2 x 20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se retiró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH C18 OBD; 19 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; gradiente de 25-30 % de B en 16 min; longitud de onda: 220 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (130 mg, 13 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{28}H_{33}FN_7O_3$ $(M+H)^+$: 534,3, encontrado: 534,3. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,75-7,66 (m, 2H), 7,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 4,70 (dt, J = 8,1, 4,2 Hz, 1H), 3,91 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 2,68-2,57 (m, 2H), 2,30-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 15: Síntesis de *N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 41); Preparado de acuerdo con el Esquema general 2



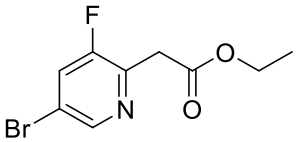
Parte I: Síntesis de 3-etil-2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)malonato de 1-(*terc*-

butilo)



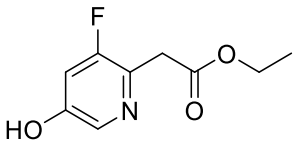
Se añadió hidruro sódico (60 % en peso, 124 g, 3,09 mol, 1,20 eq) a una solución de etilmalonato de *terc*-butilo (485 g, 2,58 mol, 1,00 eq) en DMF (5 l) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió 5-bromo-2,3-difluoropiridina (500 g, 2,58 mol, 1,00 eq) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante una noche. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadió una solución acuosa saturada de NH_4Cl. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 l) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título (1,1 kg) se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

Parte II: Síntesis de 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo



Se añadió TFA (5 l) a una solución de 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)malonato de 1-(*terc*-butilo) 3-etilo (1,1 kg, 3,04 mol, 1,00 eq) en DCM (5 l) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. El disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua y el pH del disolvente se ajustó a 7 mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 3 l) y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 95:5). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (520 g, 65 % en 2 etapas).

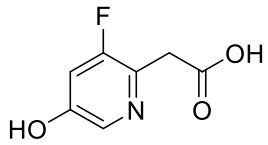
Parte III: Síntesis de 2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acetato de etilo



Una solución de 2-(5-bromo-3-fluoropiridin-2-il)acetato de etilo (470 g, 1,79 mol, 1,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (131 g, 179 mmol, 0,10 eq), bis(pinacolato)diboro (911 g, 3,59 mol, 2,00 eq) y acetato de potasio (352 g, 3,59 mol, 2,00 eq) en 1,4-dioxano (4,7 l) se calentó hasta 85 °C durante 24 h bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, una solución de peróxido de hidrógeno en agua (30 %, 470 ml, 20,2 mol, 13,3 eq) se añadió gota a gota a 0 °C y la mezcla se agitó a temperatura

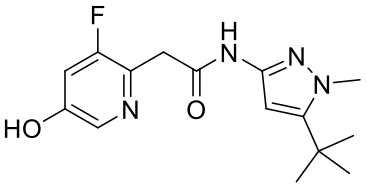
ambiente durante 3 h. Se añadió agua (2 l) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 1,5 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (271,1 g, 70 % en 2 etapas).

Parte IV: Síntesis de ácido 2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acético



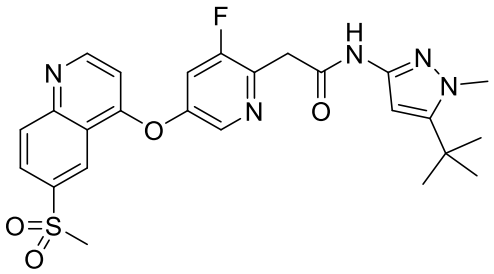
Se añadió hidróxido de litio (8,57 g, 358 mmol, 2,50 eq) a una solución de 2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acetato de etilo (28,5 g, 143 mmol, 1,00 eq) en THF (140 ml) y agua (140 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se añadió ácido clorhídrico (3 M, 500 ml) y el producto se extrajo con una mezcla de EtOAc y 2-metiltetrahidrofurano (1:1, 6 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título (14,5 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte V: Síntesis de *N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida



Se añadió HATU (9,33 g, 24,5 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acético (2,80 g, 16,3 mmol, 1,00 eq), 5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-amina (2,76 g, 18,0 mmol, 1,10 eq) y trietilamina (3,31 g, 32,7 mmol, 2,00 eq) en DMF (28 ml), y la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 30-60 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (0,51 g, 10 %).

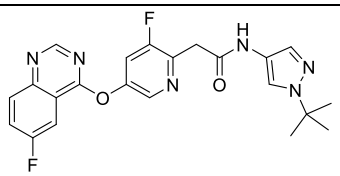
Parte VI: Síntesis de *N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 41)

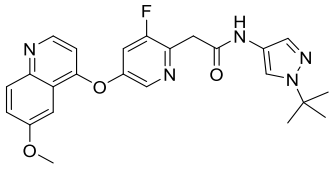
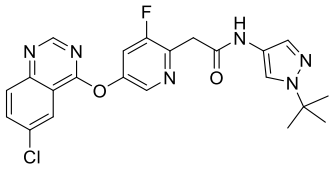
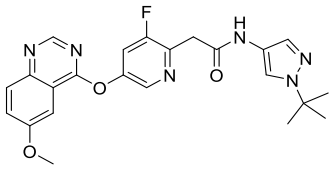


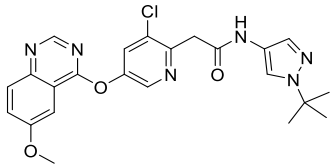
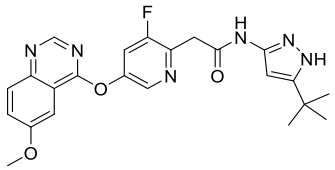
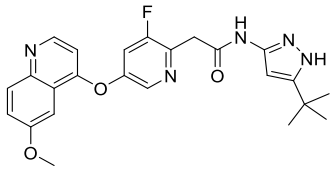
Una solución de *N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-hidroxipiridin-2-il)acetamida (200 mg, 0,653 mmol, 1,00 eq), 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina (158 mg, 0,653 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (425 mg, 1,31 mmol, 2,00 eq), CuI (49,7 mg, 0,261 mmol, 0,40 eq) y *N*, *N*-dimetilglicina (40,4 mg, 0,392 mmol, 0,60 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) se calentó hasta 100 °C durante 16 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 30-60 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (33,3 mg, 10 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{27}FN_5O_4S$ $(M+H)^+$: 512,2, encontrado: 512,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,64 (s, 1H), 8,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,54 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 2H), 8,03 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,38 (s, 3H), 1,31 (s, 9H).

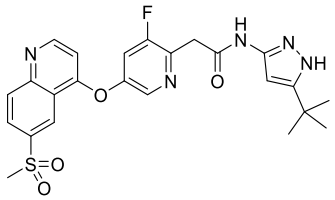
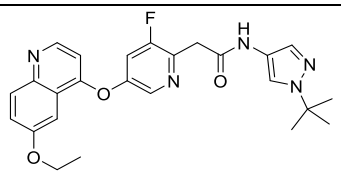
Ejemplo 16: Preparación de compuestos de piridina adicionales

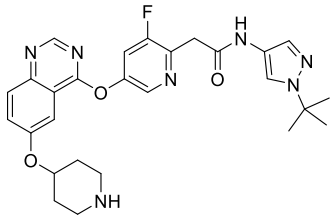
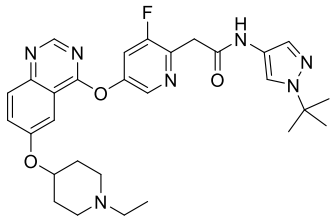
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 15 y la descripción detallada.

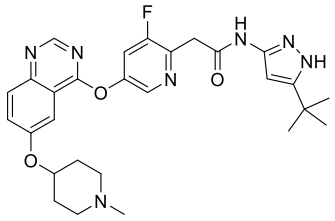
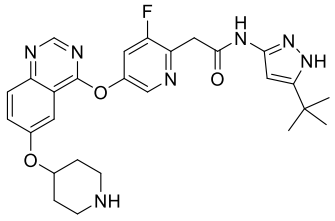
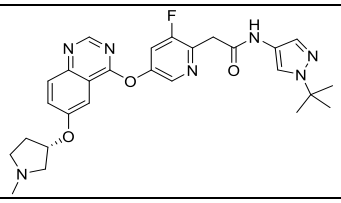
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
5		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,52 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,18-8,11 (m, 2H), 8,06-7,98 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,91 (d, J = 2,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	439,1 $(M+H)^+$

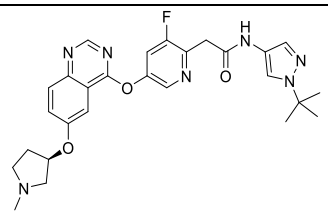
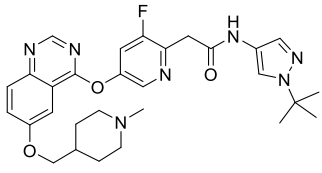
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
6		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,04-7,83 (m, 3H), 7,59-7,37 (m, 3H), 6,77 (s, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,90 (s, 2H), 1,48 (s, 9H)	450,2 $(M+H)^+$
7		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-((6-cloroquinazolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 8,48-8,38 (m, 1H), 8,15-8,06 (m, 2H), 8,02 (dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 3,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	455,1 $(M+H)^+$
9		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (dd, *J* = 2,3, 0,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 10,1, 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H),	451,2 $(M+H)^+$

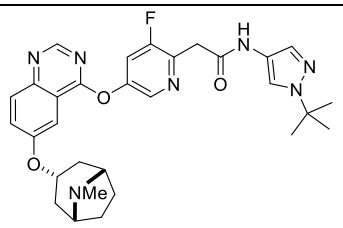
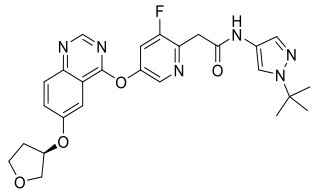
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1,49 (s, 9H)	
10		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,98 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	467,1 $(M+H)^+$
12		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,03-7,97 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,95 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H)	451,0 $(M+H)^+$
13		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H),	450,0 $(M+H)^+$

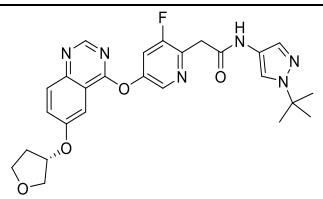
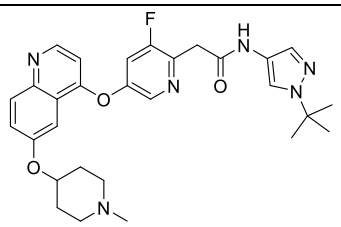
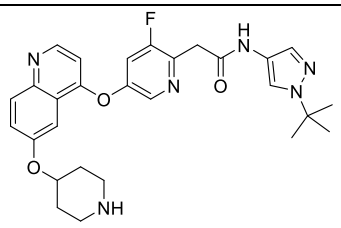
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,50 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,96 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H)	
42		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,3 Hz, 2H), 8,09-7,96 (m, 1H), 6,93 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,96 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	498,0 $(M+H)^+$
48		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-((6-etoxiquinolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05-7,90 (m, 3H), 7,59-7,44 (m, 3H), 6,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,24-4,18 (m, 2H), 3,91 (d, *J* = 2,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,41 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H)	464,0 $(M+H)^+$

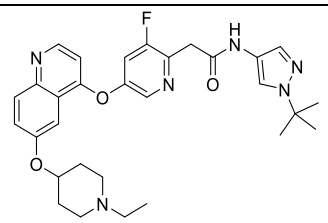
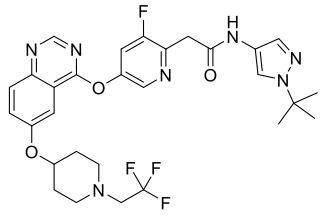
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
51		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 3H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 4,80-4,61 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 2H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,09-1,92 (m, 2H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	520,1 $(M+H)^+$
56		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-((6-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,75-4,67 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,75-2,66 (m, 2H), 2,36 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,08-1,99 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,01 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)	548,2 $(M+H)^+$

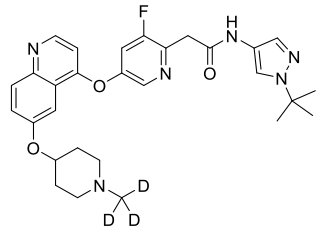
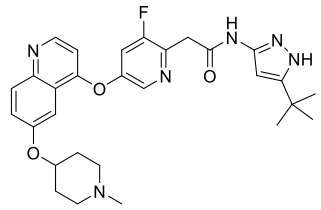
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
57		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,71 (tt, *J* = 8,1, 3,4 Hz, 1H), 3,95 (s, 2H), 2,63 (dt, *J* = 9,1, 4,1 Hz, 2H), 2,33-2,23 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07-1,97 (m, 2H), 1,83-1,66 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)	534,1 $(M+H)^+$
58		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,76-7,64 (m, 2H), 6,27 (s, 1H), 4,80-4,65 (m, 1H), 3,94 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,97 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 10,4 Hz, 2H), 2,00 (s, 2H), 1,54 (d, *J* = 10,1 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H)	520,1 $(M+H)^+$
59		(*S*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H),	520,2 $(M+H)^+$

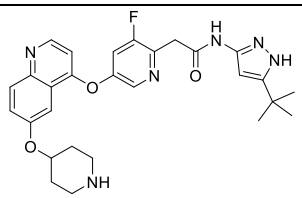
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	8,05-7,94 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,67 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 5,18-5,07 (m, 1H), 3,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,90-2,67 (m, 4H), 2,44-2,34 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
60		(*R*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpirrolidin-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,07-7,95 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 5,22-5,10 (m, 1H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,97-2,75 (m, 3H), 2,41-2,27 (m, 3H), 1,49 (s, 9H)	520,0 $(M+H)^+$
61		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)metoxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,05-7,91 (m, 3H), 7,76-7,63 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,05 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,86-2,74 (m, 2H), 2,16 (s,	548,2 $(M+H)^+$

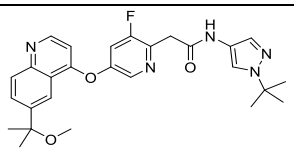
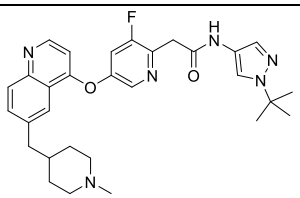
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3H), 1,91-1,74 (m, 4H), 1,49 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 4H)	
62		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-metil-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,97-7,92 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,84 (tt, *J* = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 3,91 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,22-3,14 (m, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,99 (dd, *J* = 23,5, 9,5 Hz, 4H), 1,77-1,67 (m, 4H), 1,49 (s, 9H)	560,2 $(M+H)^+$
63		(*R*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,08-7,90 (m, 3H), 7,71 (dd, *J* = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,98-3,76 (m, 6H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,49	507,2 $(M+H)^+$

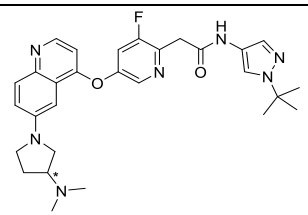
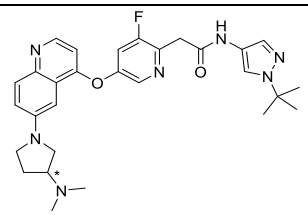
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 9H)	
64		(*S*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((tetrahidrofuran-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,08-7,89 (m, 3H), 7,77-7,61 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,08-3,65 (m, 6H), 2,39-2,28 (m, 1H), 2,10-2,04 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)	507,0 $(M+H)^+$
78		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,93-7,89 (m, 2H), 7,57-7,48 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,63-4,57 (m, 1H), 3,90 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,03-1,93 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	533,2 $(M+H)^+$
80		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,02-	519,1 $(M+H)^+$

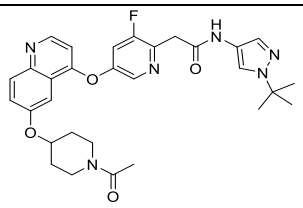
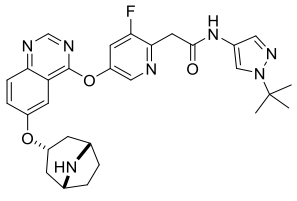
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)piridin-2-il)acetamida	7,88 (m, 3H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,67-4,58 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 3,04-2,92 (m, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,60-1,51 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
108		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-((6-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,01-7,88 (m, 3H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,65-4,54 (m, 1H), 3,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 2H), 2,69 (dd, *J* = 11,5, 6,1 Hz, 2H), 2,34 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,30-2,17 (m, 2H), 2,08-1,91 (m, 2H), 1,69 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,00 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)	547,2 $(M+H)^+$
112		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piper	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,02-7,96 (m, 2H),	602,1 $(M+H)^+$

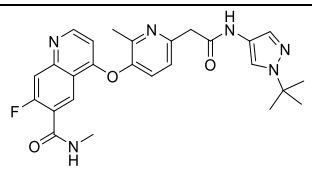
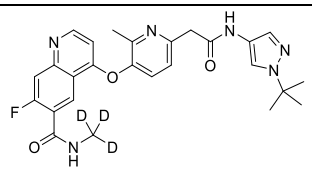
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		idin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	7,94 (s, 1H), 7,75-7,71 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 4,77-4,75 (m, 1H), 3,92-3,87 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,35-2,32 (m, 2H), 2,04-2,00 (m, 2H), 1,78-1,73 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (s, 2H)	
129		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-(metil-d_3)piperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,46-8,40 (m, 1H), 8,02-7,87 (m, 3H), 7,58-7,48 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (tt, *J* = 7,8, 3,8 Hz, 1H), 3,90 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,61 (d, *J* = 13,0 Hz, 2H), 2,22 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 1,98 (d, *J* = 13,8 Hz, 2H), 1,71 (dc, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)	536,3 $(M+H)^+$
134		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,07 (s, 1H), 10,63 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,90	532,8 $(M+H)^+$

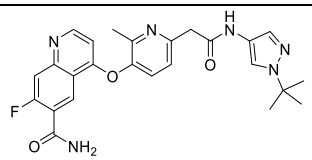
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)acetamida	(dd, *J* = 10,2, 2,3 Hz, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 6,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,65-4,56 (m, 1H), 3,93 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,24 (d, *J* = 13,1 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,98 (dd, *J* = 12,3, 6,4 Hz, 2H), 1,76-1,64 (m, 2H), 1,24 (s, 9H)	
135		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,62 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, *J* = 10,2, 2,3 Hz, 1H), 7,54 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,62 (dt, *J* = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 3,93 (d, *J* = 2,2 Hz, 2H), 2,95 (dd, *J* = 10,9, 6,4 Hz, 2H), 2,63-2,57 (m, 2H), 1,97 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 1,58-1,45 (m, 2H), 1,24 (s, 9H)	519,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
138		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-(2-metoxipropan-2-il)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,50 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,99 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,95-7,88 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 6,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,92 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	492,2 $(M+H)^+$
139		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-((1-metilpiperidin-4-il)metil)quinolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,73 (t, *J* = 9,8 Hz, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,77 (t, *J* = 11,4 Hz, 2H), 1,59-1,53 (m, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,28-	531,2 $(M+H)^+$

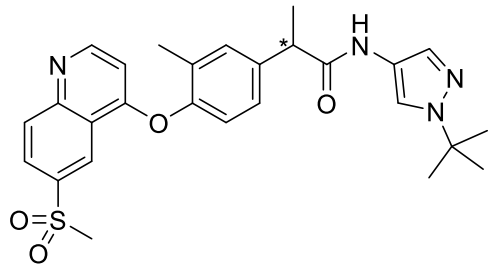
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1,20 (m, 2H)	
140	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,92 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 25 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,43-8,35 (m, 2H), 7,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 10,2, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,88 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,63-3,48 (m, 2H), 3,40-3,35 (m, 1H), 3,16 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,84 (quint, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,20-2,16 (m, 1H), 1,92-1,80 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)	532,1 $(M+H)^+$
141	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,59 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH,	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-((6-(3-(dimetilamino)pirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,44-8,36 (m, 2H), 7,97-7,79 (m, 3H), 7,44 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,64-3,48 (m, 2H), 3,38 (dd, *J* =	532,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	separación isocrática con 25 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		9,8, 6,9 Hz, 1H), 3,17 (t, *J* = 8,7 Hz, 1H), 2,85 (quint, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,22 (s, 6H), 2,22-2,15 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)	
150		2-(5-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-il)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95-7,89 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,87 (ddd, *J* = 11,0, 7,4, 4,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,86-3,66 (m, 2H), 3,45-3,35 (m, 2H), 2,04-2,02 (m, 5H), 1,72-1,58 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	561,1 $(M+H)^+$
289		2-(5-((6-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)-3-fluoropiridin-2-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,04-7,95 (m, 2H), 7,93 (s, 1H), 7,75-7,65 (m, 2H), 7,45 (s, 1H),	546,2 $(M+H)^+$

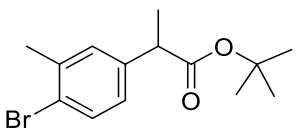
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	4,94-4,81 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,50 (s, 2H), 2,11 (dd, *J* = 10,5, 5,6 Hz, 2H), 1,72 (s, 3H), 1,56 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
613		4-((6-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,59-8,54 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,82 (s, 2H), 2,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	491,0 $(M+H)^+$
614		4-((6-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-7-fluoro-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,88 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,2 Hz,	494,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 3,82 (s, 2H), 2,33 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
612		4-((6-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilpiridin-3-il)oxi)-7-fluoroquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,98-7,82 (m, 3H), 7,72 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,83 (s, 2H), 2,34 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	477,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 17: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)propanamida (Compuesto 215); Preparado de acuerdo con el Esquema general 21



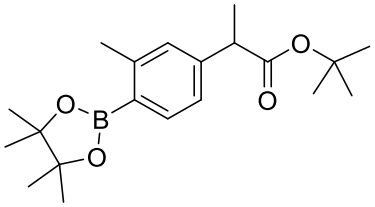
Parte I: Síntesis de 2-(4-bromo-3-metilfenil)propanoato de *terc*-butilo



Se añadió cloruro de trimetilsililo (0,52 g, 4,78 mmol, 0,05 eq) a una suspensión de cinc (9,38 g, 143 mmol, 1,50 eq) en THF (150 ml) y la mezcla se agitó durante 15 min a temperatura ambiente en una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, se añadió gota a gota una solución de 2-bromopropanoato de *terc*-butilo (20,0 g, 95,7 mmol, 1,00 eq) en THF (50 ml) a una temperatura de 50 °C. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, el reactivo de cinc orgánico obtenido se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación. Se añadieron 1-

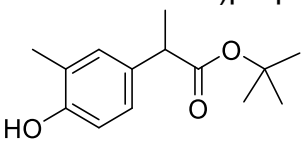
bromo-4-yodo-2-metilbenceno (10,8 ml, 36,4 mmol 1,00 eq), $PD_2(dba)_3$ (3,34 g, 3,64 mmol, 0,10 eq) y Xantphos (2,11 g, 3,64 mmol, 0,10 eq) a una solución del reactivo de cinc orgánico en THF (120 ml, 43,7 mmol, 1,20 eq) y a la mezcla de reacción se calentó hasta 65 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió agua (150 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 100:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido amarillo claro (5,3 g, 49 %).

Parte II: Síntesis de 2-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo



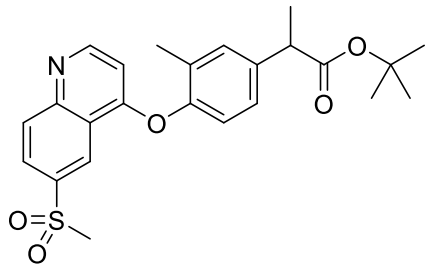
Una solución de 2-(4-bromo-3-metilfenil)propanoato de *terc*-butilo (5,30 g, 17,7 mmol, 1,00 eq), bis(pinacolato)diboro (9,03 g, 35,4 mmol, 2,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (1,30 g, 1,77 mmol, 0,10 eq) y acetato de potasio (5,22 g, 53,1 mmol, 3,00 eq) en 1,4-dioxano (53 ml) se calentó hasta 100 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió agua (70 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 100:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido amarillo claro (4,9 g, 80 %).

Parte III: Síntesis de 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)propanoato de *terc*-butilo



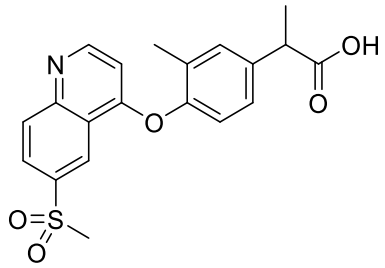
Se añadió una solución de peróxido de hidrógeno en agua (1,89 g, 55,4 mmol, 4,00 eq) a una solución de 2-(3-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)propanoato de *terc*-butilo (4,8 g, 13,9 mmol, 1,00 eq) en THF (33,6 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Posteriormente, se añadió agua (70 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (4,4 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte IV: Síntesis de 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)propanoato de *terc*-butilo



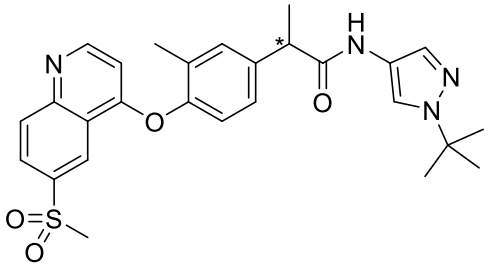
Una solución de 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)propanoato de *terc*-butilo (1,0 g, 4,23 mmol, 1,00 eq), 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina (1,02 g, 4,23 mmol, 1,00 eq) y Cs_2CO_3 (2,76 g, 8,46 mmol, 2,00 eq) en NMP (20 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 45-75 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro (1,0 g, 54 %).

Parte V: Síntesis de ácido 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)propanoico



Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 9,5 ml) a una solución de 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)propanoato de *terc*-butilo (950 mg, 2,15 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (9,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante una noche. Se añadió agua (15 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (800 mg, 96 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

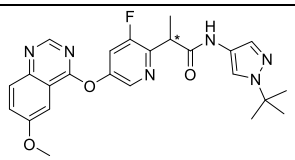
Parte VI: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)propanamida (Compuesto 215)



Se añadió TCFH (1,02 g, 3,63 mmol, 2,00 eq) a una solución de ácido 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)propanoico (700 mg, 1,82 mmol, 1,00 eq), 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (379 mg, 2,72 mmol, 1,50 eq) y NMI (447 mg, 5,45 mmol, 3,00 eq) en ACN (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 20-60 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto racémico del título se obtuvo en forma de un aceite blanco (700 mg, 76 %). Los dos enantiómeros se separaron mediante cromatografía quiral (columna: CHIRAL ART Amylose-SC, 20 × 250 mm, 5 µm; fase móvil A: MTBE (0,5 % de una solución 2 M de amoníaco en MeOH), fase móvil B: EtOH). El compuesto del título (72,4 mg, 7,9 %, enantiómero 1, tiempo de retención: 1,57 min; columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm) se obtuvo en forma de un sólido blanco. LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{29}N_4O_4S$ $(M-H)^-$: 505,2, encontrado: 505,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,15 (s, 1H), 8,89 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,23 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,36 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,80 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,38 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,45 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

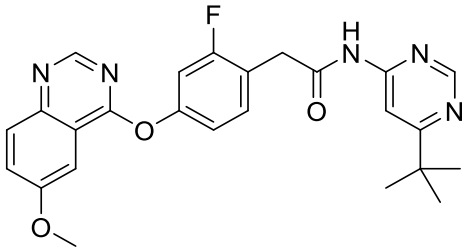
Ejemplo 18: Preparación de compuestos de ácido arilpropiónico adicionales

Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 17 y la descripción detallada.

N.º	**Estructura**	**Nombre**	**RMN de ^1H**	**Datos de *m/z* observados**
11	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,45 min; columna: CHIRAL Cellulose-SB, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 %	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)propanamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,01-7,96 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,71 (dd, J = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,20 (c, J = 7,0 Hz, 1H), 3,98 (s,	465,2 $(M+H)^+$

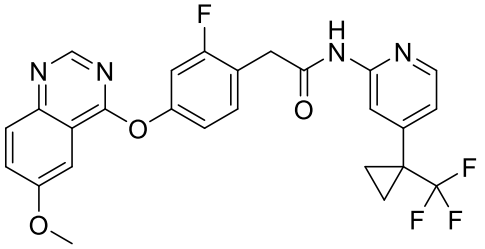
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		3H), 1,54 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,48 (s, 9H)	

Ejemplo 19: Síntesis de *N*-(6-(*terc*-butil)pirimidin-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 32); Preparado de acuerdo con el Esquema general 4

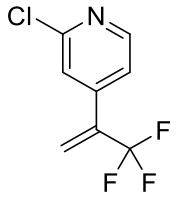


Se añadió anhídrido propilfosfónico (581,5 mg, 1,83 mmol, 2,00 eq) a una solución de ácido 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acético (300,0 mg, 0,914 mmol, 1,00 eq, que se puede preparar de acuerdo con la Parte VI del Ejemplo 20), 6-(*terc*-butil)pirimidin-4-amina (140,9 mg, 0,932 mmol, 1,02 eq) y DIPEA (590,5 mg, 4,57 mmol, 5,00 eq) en DMF (3 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua ($NaHCO_3$ al 1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 30-60 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (190 mg, 44 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{25}FN_5O_3$ $(M+H)^+$: 462,2, encontrado: 462,2. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,19 (s a, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 1,28 (s, 9H).

Ejemplo 20: Síntesis de 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)acetamida (Compuesto 34); Preparado de acuerdo con el Esquema general 4

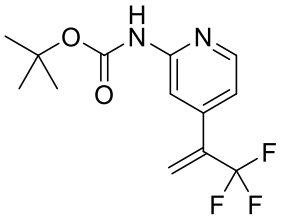


Parte I: Síntesis de 2-cloro-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)piridina



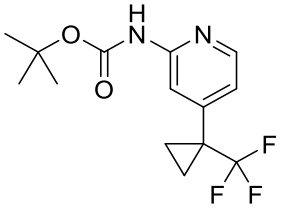
Una solución de ácido (2-cloropiridin-4-il)borónico (2,00 g, 12,7 mmol, 1,00 eq), 2-bromo-3,3,3-trifluoroprop-1-eno (2,67 g, 15,3 mmol, 1,20 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (929 mg, 1,27 mmol, 0,10 eq) y K_2CO_3 (6,19 g, 44,5 mmol, 3,50 eq) en THF (20 ml) y agua (10 ml) se calentó hasta 70 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre $MgSO_4$, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 50-80 % de B en 17 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (500 mg, 19 %).

Parte II: Síntesis de (4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



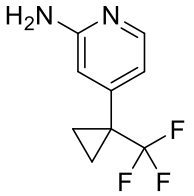
Una solución de 2-cloro-4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)piridina (1,00 g, 4,82 mmol, 1,00 eq), carbamato de *terc*-butilo (1,13 g, 9,63 mmol, 2,00 eq), Cs_2CO_3 (1,87 g, 9,63 mmol, 2,00 eq), $PD_2(dba)_3$ (0,44 g, 0,482 mmol, 0,10 eq) y XPhos (0,46 g, 0,963 mmol, 0,20 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó hasta 90 °C durante 1 h en una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió EtOAc y la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 50:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo.

Parte III: Síntesis de (4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo



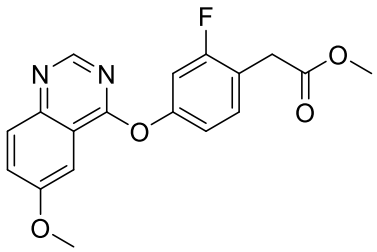
Se añadieron bis(trimetilsilil)amida sódica (1,02 g, 5,55 mmol, 1,60 eq) y tetrafluoroborato de metil(difenil)sulfonio (1,30 g, 4,50 mmol, 1,30 eq) a una solución de (4-(3,3,3-trifluoroprop-1-en-2-il)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (1,00 g, 3,47 mmol, 1,00 eq) en THF (10 ml) a 0 °C bajo atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 15-45 % de B en 19 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (250 mg, 24 %).

Parte IV: Síntesis de 4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-amina



Una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 3,00 ml, 12,0 mmol, 18,1 eq) a una solución de (4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,662 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 20 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (120 mg, 90 %).

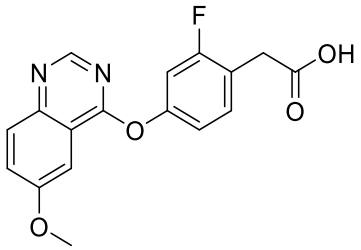
Parte V: Síntesis de 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo



Una solución de 4-cloro-6-metoxiquinazolina (10,0 g, 51,4 mmol, 1,00 eq), 2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetato de metilo (10,4 g, 56,5 mmol, 1,10 eq) y K_2CO_3 (21,3 g, 154 mmol, 3,00 eq) en DMF (104 ml) se calentó hasta 60 °C durante 2 h. Posteriormente, Se añadió EtOAc (300 ml) y la fase orgánica se lavó con salmuera (3 x 100 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido

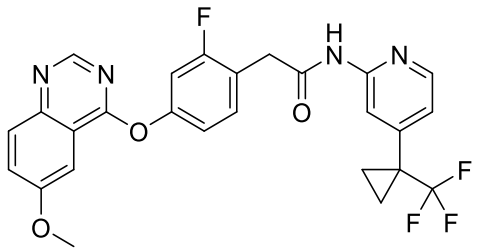
blanquecino (16 g, 90 %).

Parte VI: Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acético



Se añadió una solución de hidróxido de litio monohidrato (2,75 g, 65,4 mmol, 1,40 eq) en agua (16 ml) a una solución de 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (16,0 g, 46,7 mmol, 1,00 eq) en THF (160 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. El producto precipitado se separó por filtración, se lavó con agua (50 ml) y se secó a presión reducida. El compuesto se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (12,3 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

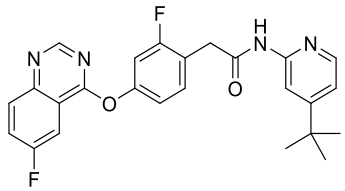
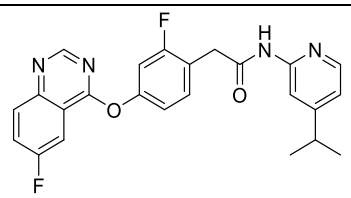
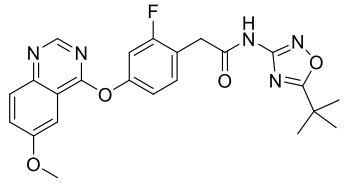
Parte VII: Síntesis de 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-il)acetamida (34)

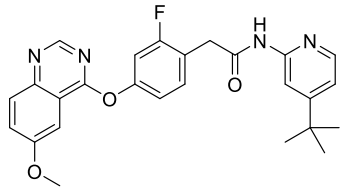
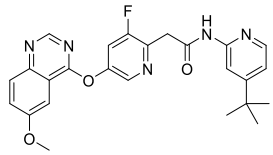


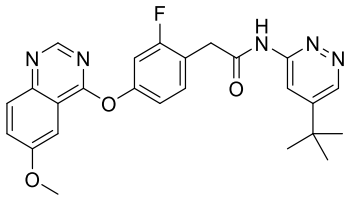
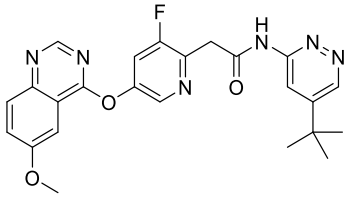
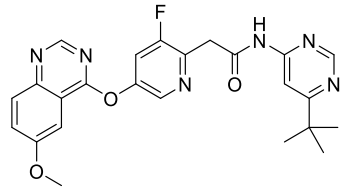
Se añadió anhídrido propilfosfónico (260 mg, 0,816 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acético (179 mg, 0,544 mmol, 1,00 eq), 4-(1-(trifluorometil)ciclopropil)piridin-2-amina (110 mg, 0,544 mmol, 1,00 eq) y DIPEA (352 mg, 2,72 mmol, 5,00 eq) en DMF (1,1 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua ($NaHCO_3$ al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 35-65 % de B en 17 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (7,5 mg, 2,5 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{21}F_4N_4O_3$ $(M+H)^+$: 513,2, encontrado: 513,0. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,96 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 7,72-7,61 (m, 2H), 7,50 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,89 (s, 2H), 1,24 (s, 2H), 1,20 (s, 2H).

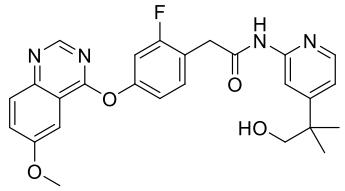
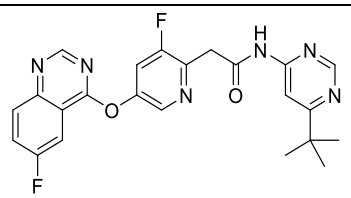
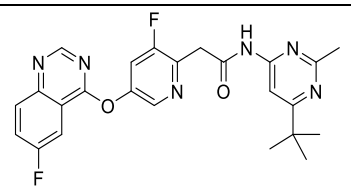
Ejemplo 21: Preparación de compuestos aminoheteroarílicos

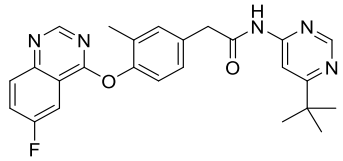
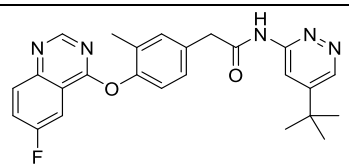
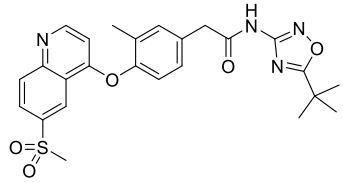
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 19 y 20, y la descripción detallada.

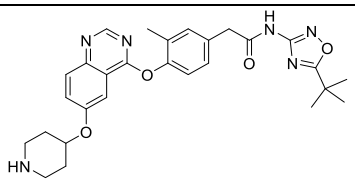
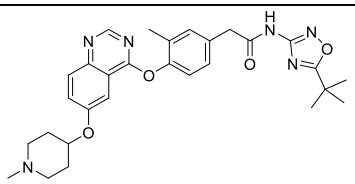
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
21		*N*-(4-(*terc*-butil)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-4-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,52 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H), 8,02-7,86 (m, 2H), 7,72 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,57-7,45 (m, 1H), 7,35 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 7,22-7,12 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 1,32 (s, 9H)	449,1 $(M+H)^+$
22		2-(2-fluoro-4-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(4-isopropilpiridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,72 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,22 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,15-8,07 (m, 2H), 8,03-7,95 (m, 2H), 7,52 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 5,2, 1,7 Hz, 1H), 3,87 (s, 2H), 2,92-2,81 (m, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)	435,0 $(M+H)^+$
23		*N*-(5-(*terc*-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* =	452,2 $(M+H)^+$

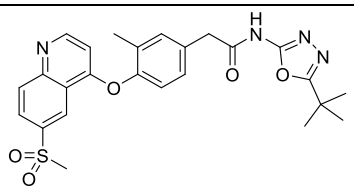
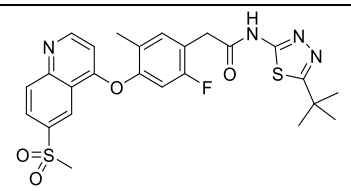
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86 (s, 2H), 1,39 (s, 9H)	
28		*N*-(4-(*terc*-butil)piridin-2-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,76 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,24 (dd, *J* = 5,4, 0,7 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 1,26 (s, 9H)	
29		N-(4-(*terc*-butil)piridin-2-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,81 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (dd, *J* = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 5,4, 1,8 Hz, 1H), 4,10 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,26 (s, 9H)	462,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
30		*N*-(5-(*terc*-butil)piridazin-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,95 (s, 2H), 1,30 (s, 9H)	462,2 $(M+H)^+$
31		*N*-(5-(*terc*-butil)piridazin-3-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 9,13 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,05 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)	462,9 $(M+H)^+$
33		*N*-(6-(*terc*-butil)pirimidin-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)piridin-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,67 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,08-7,93 (m, 2H),	462,9 $(M+H)^+$

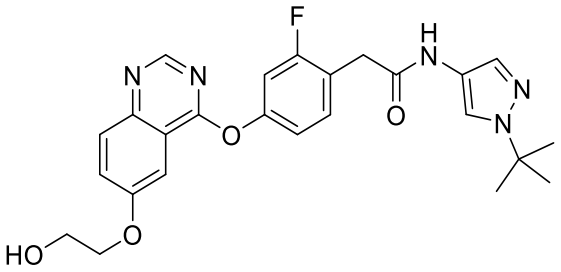
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		2-il)acetamida	7,72-7,66 (m, 2H), 4,14 (s, 2H), 3,99 (s, 3H), 1,28 (s, 9H)	
35		2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(4-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,23 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,72-7,62 (m, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 5,4, 1,7 Hz, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,88 (s, 2H), 3,42 (s, 2H), 1,20 (s, 6H)	477,0 $(M+H)^+$
52		*N*-(6-(*terc*-butil)pirimidin-4-il)-2-(3-fluoro-5-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,24 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,59-8,48 (m, 2H), 8,13 (s, 1H), 8,06 (dd, *J* = 9,9, 2,3 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 10,0, 2,5 Hz, 1H), 7,76 (td, *J* = 9,0, 2,7 Hz, 1H), 4,14 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 1,28 (s, 9H)	451,1 $(M+H)^+$
53		*N*-(6-(*terc*-butil)-2-metilpirimidin-4-il)-2-(3-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,20 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,56-8,49 (m, 2H), 8,06	465,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		fluoro-5-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)piridin-2-il)acetamida	(dd, *J* = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 10,0, 2,6 Hz, 1H), 7,79-7,74 (m, 1H), 4,11 (d, *J* = 2,3 Hz, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,27 (s, 9H)	
54		*N*-(6-(*terc*-butil)pirimidin-4-il)-2-(4-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,15 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,18-8,09 (m, 3H), 7,99 (td, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,36-7,20 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,28 (s, 9H)	445,9 $(M+H)^+$
55		*N*-(5-(*terc*-butil)piridazin-3-il)-2-(4-((6-fluoroquinazolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,37 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 8,22-8,06 (m, 2H), 7,98 (td, *J* = 8,9, 2,9 Hz, 1H), 7,41-7,18 (m, 3H), 3,83 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)	446,1 $(M+H)^+$
182		*N*-(5-(*terc*-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,43 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,25 (m, 2H), 7,42-7,38 (m, 1H), 7,35-	495,1 $(M+H)^+$

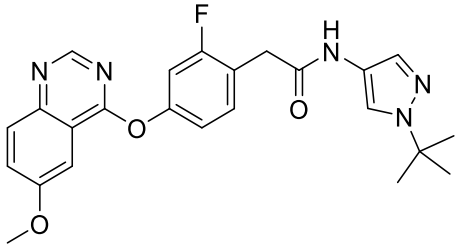
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	7,30 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)	
183		*N*-(5-(*terc*-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,03-2,92 (m, 2H), 2,70-2,57 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,07-1,93 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)	517,1 $(M+H)^+$
184		*N*-(5-(*terc*-butil)-1,2,4-oxadiazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,40 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,93 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,69-7,67 (m, 2H), 7,30 (s, 1H), 7,27-7,19 (m, 2H), 4,73-4,64 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,38 (s, 9H)	531,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
431		*N*-(5-(*terc*-butil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		495,0 $(M+H)^+$
443		*N*-(5-(*terc*-butil)-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		529,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 22: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-hidroxietoxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 16); Preparado de acuerdo con el Esquema general 16



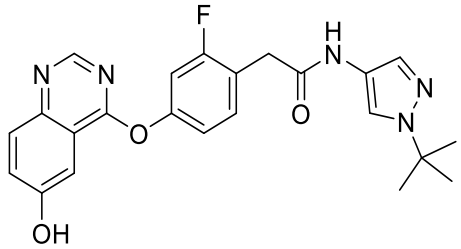
Parte I: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Se añadió yoduro de cobre (I) (0,69 g, 3,60 mmol, 1,00 eq) a una disolución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (1,05 g, 3,60

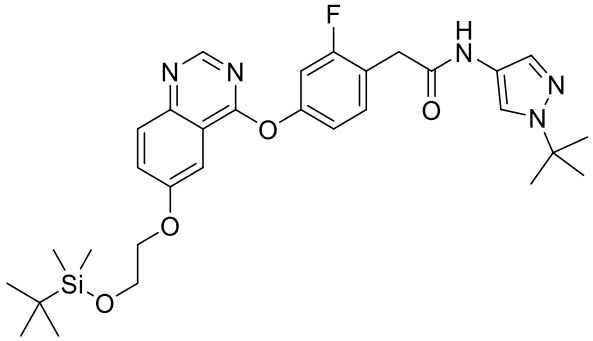
mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse como se describe en la Parte II del Ejemplo 9), Cs_2CO_3 (2,34 g, 7,19 mmol, 2,00 eq), *N*,*N*-dimetilglicina (0,56 g, 5,40 mmol, 1,50 eq) y 4-cloro-6-metoxiquinazolina (disponible en el mercado, 0,7 g, 3,60 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (14 ml) en atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se filtró y se añadió EtOAc (30 ml) a la solución. La fase orgánica se lavó con agua (2 x 20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 4:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,2 g, rendimiento del 74 %).

Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-hidroxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Se añadió lentamente una solución de tribromuro de boro (1 M, 13,3 ml, 13,3 mmol, 12,0 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinozolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (500,0 mg, 1,11 mmol, 1,00 eq) en cloroformo (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se vertió lentamente en una solución saturada de $NaHCO_3$ en agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (2 x 10 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (190 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

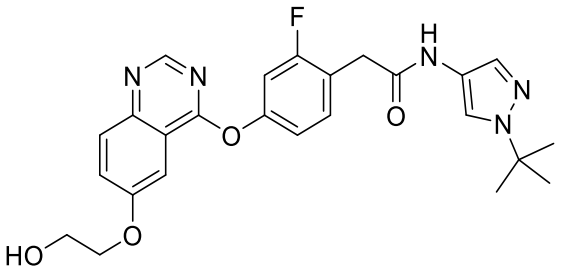
Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)quinazolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida



Se añadieron (2-bromoetoxi)(*terc*-butil)dimetilsilano (127,7 mg, 0,534 mmol, 1,50 eq) y K_2CO_3 (73,8 mg, 0,534 mmol, 1,50 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-

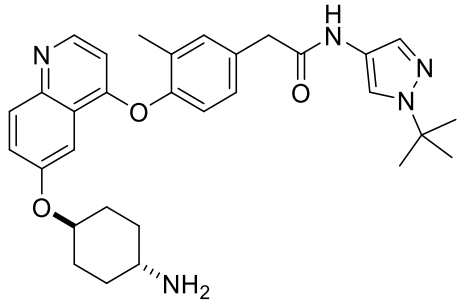
1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-hidroxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (155,0 mg, 0,356 mmol, 1,00 eq) en ACN (4,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Posteriormente, la mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (10 ml), se lavó con agua (2 x 5 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (270 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-hidroxietoxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 16)

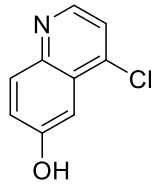


Se añadió fluoruro de amonio (389,8 mg, 10,5 mmol, 25,0 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-((*terc*-butildimetilsilil)oxi)etoxi)quinazolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida (250,0 mg, 0,421 mmol, 1,00 eq) en MeOH (2,5 ml) y la mezcla se calentó hasta 50 °C durante 2 h. Posteriormente, la solución se filtró y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH C18 OBD, 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 27-31 % de B en 13 min, longitud de onda: 220 nm, Tr1: 11 min). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (25 mg, 14 % en 2 etapas). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{27}FN_5O_4$ $(M+H)^+$: 480,2, encontrado: 480,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,70 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,55-7,44 (m, 2H), 7,33 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 5,01-4,93 (m, 1H), 4,22 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,81 (c, *J* = 5,1 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 23: Síntesis de 2-(4-((6-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (Compuesto 122); Preparado de acuerdo con el Esquema general 15

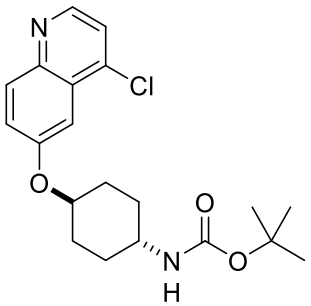


Parte I: Síntesis de 4-cloroquinolin-6-ol



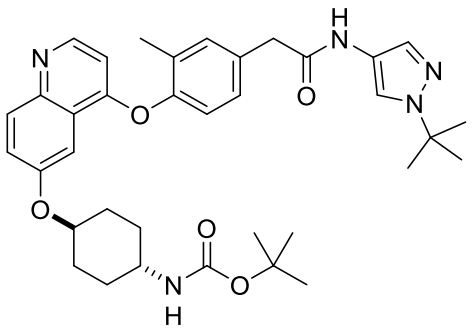
Se añadió una solución de tribromuro de boro en DCM (1 M, 233 ml, 233 mmol, 3,00 eq) a una solución de 4-cloro-6-metoxiquinolina (disponible en el mercado, 15,0 g, 77,5 mmol, 1,00 eq) en DCM (150 ml) durante 15 min a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La mezcla se vertió lentamente en una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (200 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (200 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (12,4 g), que se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación adicional.

Parte II: Síntesis de *terc*-butil ((1*r*,4*r*)-4-((4-cloroquinolin-6-il)oxi)ciclohexil)carbamato



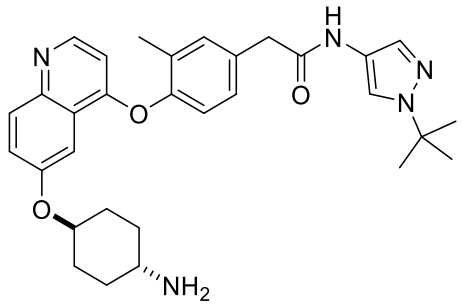
Se añadió una solución de DEAD (0,97 g, 5,57 mmol, 2,00 eq) en THF (5 ml) a una solución de 4-cloroquinolin-6-ol (500 mg, 2,79 mmol, 1,00 eq), ((1*s*,4*s*)-4-hidroxiciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (1,80 g, 8,34 mmol, 3,00 eq, disponible en el mercado) y trifenilfosfina (3,65 g, 13,9 mmol, 5,00 eq) en THF (5 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se añadió EtOAc (40 ml) y la mezcla se lavó con agua (3 x 20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 40-90 % de B en 20 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (570 mg, 73 %).

Parte III: Síntesis de ((1*r*,4*r*)-4-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo



Una solución de ((1*r*,4*r*)-4-((4-cloroquinolin-6-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (500 mg, 1,33 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (381 mg, 1,33 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse como se muestra en la Parte III del Ejemplo 30), y DMAP (162 mg, 1,33 mmol, 1,00 eq) en clorobenceno (5 ml) se calentó hasta 130 °C durante 20 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía flash de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 40-80 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (400 mg, 50 %).

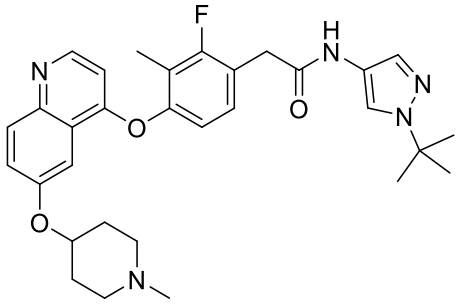
Parte IV: Síntesis de 2-(4-((6-(((1*r*,4*r*)-4-aminociclohexil)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (Compuesto 122)



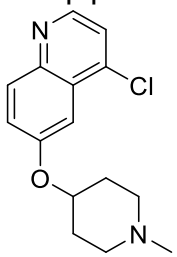
Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (1 ml) a una solución de ((1*r*,4*r*)-4-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)oxi)ciclohexil)carbamato de *terc*-butilo (200 mg, 0,319 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (1 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (5 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (75 mg, 44 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{31}H_{38}N_5O_3$ $(M+H)^+$: 528,3, encontrado: 528,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,36 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,50 (td, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,76 (ddd, J = 10,5, 6,6, 3,9 Hz,

1H), 2,14-2,10 (m, 5H), 1,92-1,80 (m, 2H), 1,53 (td, *J* = 7,2, 3,6 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,47-1,42 (m, 1H), 1,36-1,21 (m, 2H).

Ejemplo 24: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 103); Preparado de acuerdo con el Esquema general 15

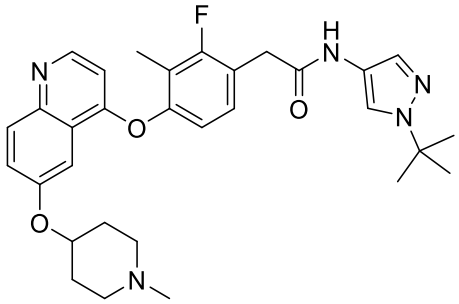


Parte I: Síntesis de 4-cloro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina



Se añadió azodicarboxilato de di-*terc*-butilo (1,28 g, 5,57 mmol, 2,00 eq) a una solución de 4-cloroquinolin-6-ol (500 mg, 2,78 mmol, 1,00 eq), 1-metilpiperidin-4-ol (321 mg, 2,78 mmol, 1,00 eq) y trifenilfosfina (1,46 g, 5,57 mmol, 2,00 eq) en THF (10 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 10:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un líquido amarillo (480 mg, 62 %).

Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 103)

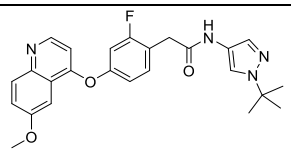
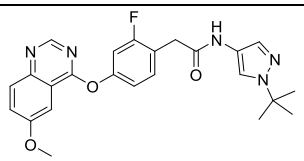


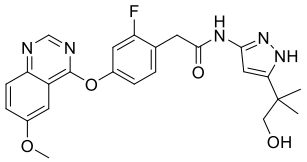
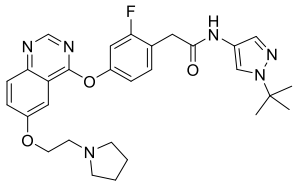
Una solución de 4-cloro-6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolina (300 mg, 1,08 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (330 mg, 1,08 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (706 mg, 2,17 mmol,

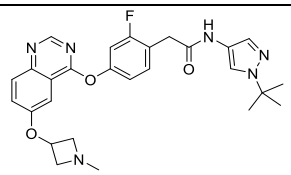
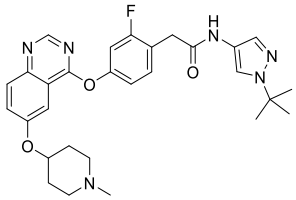
2,00 eq), CuI (82,6 mg, 0,434 mmol, 0,40 eq) y *N*,*N*-dimetilglicina (67,1 mg, 0,650 mmol, 0,60 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) se calentó hasta 100 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, se añadió agua (10 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 35-55 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (17,0 mg, 2,8 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{31}H_{37}FN_5O_3$ $(M+H)^+$: 546,3, encontrado: 546,2. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,60 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 9,1, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,29-2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,02-1,97 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 5H), 1,49 (s, 9H).

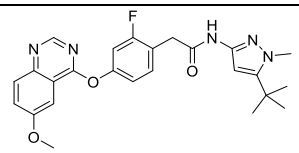
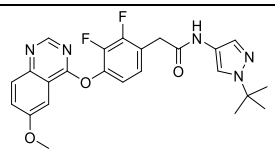
Ejemplo 25: Preparación de compuestos adicionales de quinolina y quinazolina sustituidos con 6-alcoxi

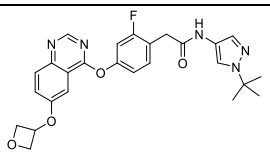
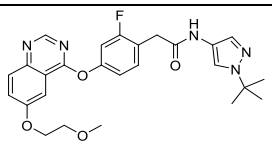
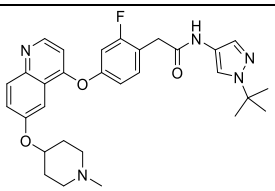
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 22, 23 y 24, y la descripción detallada.

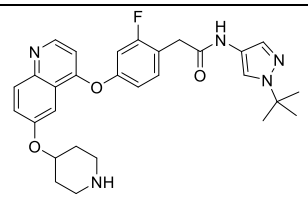
N.º	**Estructura**	**Nombre**	**RMN de ^1H**	**Datos de *m/z* observados**
1		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,57-7,42 (m, 4H), 7,26 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	449,1 $(M+H)^+$
8		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,68	450,1 $(M+H)^+$

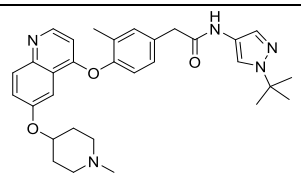
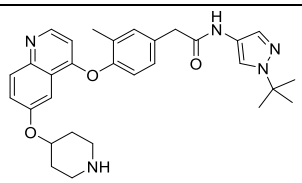
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 2,0 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	
15		2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (td, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,4, 2,1 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 6,30 (d, *J* = 3,4 Hz, 1H), 4,85-4,77 (m, 1H), 3,98 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,37-3,34 (m, 2H), 1,19 (d, *J* = 2,2 Hz, 6H)	466,0 $(M+H)^+$
17		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)quinazolin-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 0,25 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,66 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* =	533,0 $(M+H)^+$

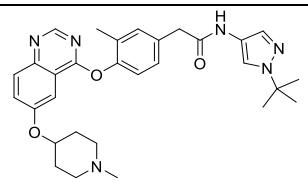
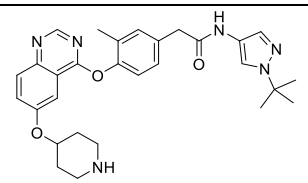
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,88 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,59-2,52 (m, 4H), 1,78-1,65 (m, 4H), 1,49 (s, 9H)	
18		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((1-metilazetidin-3-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 5,08-4,98 (m, 1H), 3,80 (dd, *J* = 8,3, 5,9 Hz, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	505,0 $(M+H)^+$
19		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazoli	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,96-7,91 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d,	533,3 $(M+H)^+$

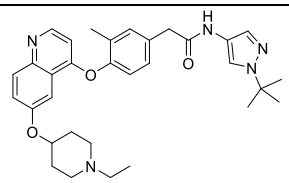
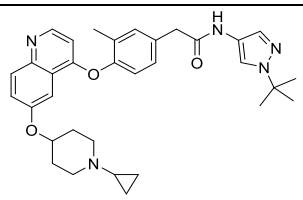
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		n-4-il)oxi)fenil)acetamida	*J* = 0,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,3 Hz, 1H), 4,74-4,62 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,79-1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
37		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,17 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 2H), 1,31 (s, 9H)	464,2 $(M+H)^+$
47		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluoro-4-((6-metoxiquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,04-7,91 (m, 2H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37-7,31 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,79 (s, 2H), 1,49 (s,	468 $(M+H)^+$

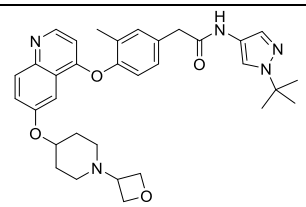
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			9H)	
49		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(oxetan-3-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 5,60-5,56 (m, 1H), 5,08-4,97 (m, 2H), 4,64 (dd, *J* = 7,4, 4,7 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	492,2 $(M+H)^+$
50		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-metoxietoxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,00-7,88 (m, 2H), 7,69 (dd, *J* = 9,1, 2,9 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,35-4,26 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	494,2 $(M+H)^+$
79		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,0	532,1 $(M+H)^+$

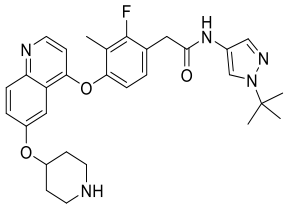
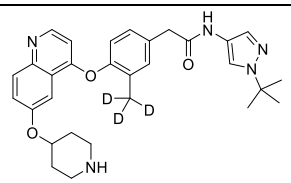
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54-7,41 (m, 4H), 7,23 (dd, *J* = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,56 (tt, *J* = 7,3, 3,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,61 (t, *J* = 8,3 Hz, 2H), 2,22 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 1,97 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,71 (dtd, *J* = 12,3, 8,5, 3,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
81		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 4H), 7,23 (dd, *J* = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 7,08 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,58 (tt, *J* = 8,5, 3,3 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,96 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,65-2,53 (m, 2H), 1,95 (dd, *J* = 9,6, 5,3 Hz, 2H), 1,52 (c, *J* = 5,0, 4,1 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)	518,0 $(M+H)^+$

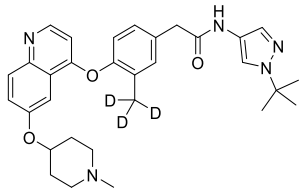
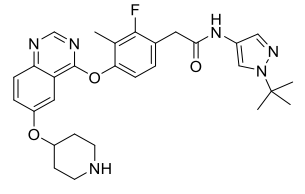
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
82		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98-7,91 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (tt, *J* = 7,9, 3,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,66-2,56 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,78-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	528,0 $(M+H)^+$
83		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,16 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,62 (dc, *J* = 8,7, 4,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H),	514,0 $(M+H)^+$

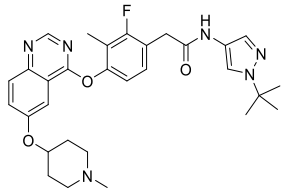
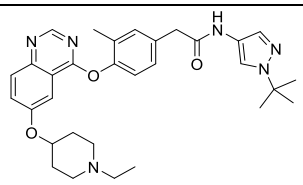
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3,04-2,90 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
84		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,73-7,65 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 4,68 (tt, *J* = 7,8, 3,7 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,66-2,57 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,80-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	529,1 $(M+H)^+$
85		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,97-7,88 (m, 2H), 7,70-7,66 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 4,71 (tt, *J* = 8,2, 3,4 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,01 (d,	515,1 $(M+H)^+$

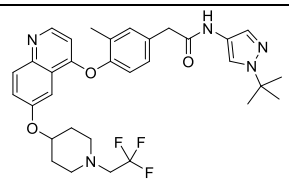
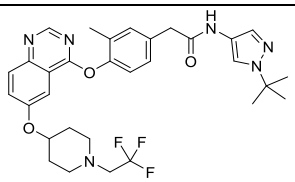
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			J = 12,2 Hz, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	
94		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,12 (s, 1H), 8,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,93-7,82 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45-7,36 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,32 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,53 (ddd, *J* = 11,0, 7,3, 3,3 Hz, 1H), 3,52 (s, 2H), 2,62 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,26 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,16 (t, *J* = 9,9 Hz, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,94 (d, *J* = 12,5 Hz, 2H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 0,93 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)	542,2 $(M+H)^+$
95		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-ciclopropilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31-7,25	554,1 $(M+H)^+$

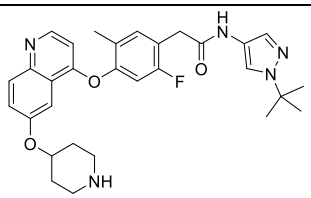
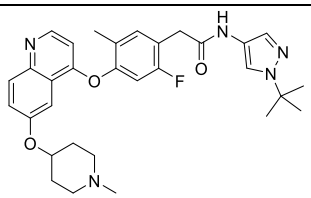
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,62 (ddd, *J* = 12,1, 7,9, 3,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,88-2,77 (m, 2H), 2,47 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,92 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 3H), 1,48 (s, 9H), 0,41 (dt, *J* = 6,2, 3,0 Hz, 2H), 0,33-0,27 (m, 2H)	
96		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-(oxetan-3-il)piperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,99-7,85 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,65 (ddd, *J* = 11,2, 7,5, 3,7 Hz, 1H), 4,53 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 4,43 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 3,42 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,53 (s, 2H), 2,16 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,11 (s,	570,2 $(M+H)^+$

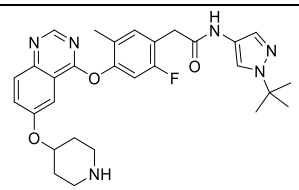
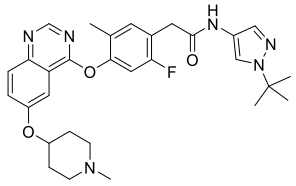
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3H), 2,02 (t, *J* = 7,9 Hz, 2H), 1,74 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
102		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,1, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,05 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,70-4,64 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,62-3,57 (m, 4H), 3,07-2,95 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,78-1,74 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	532,1 $(M+H)^+$
104		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(metil-d3)-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,64 (tt, *J* = 8,4, 3,6 Hz, 1H),	517,4 $(M+H)^+$

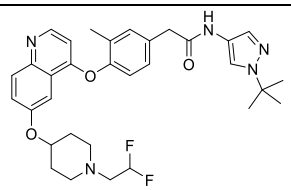
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3,59 (s, 2H), 2,98 (d, *J* = 12,1 Hz, 2H), 2,63 (t, *J* = 11,3 Hz, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 1,54 (d, *J* = 10,6 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)	
105		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(metil-d_3)-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,68-4,57 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,75-2,60 (m, 2H), 2,37-2,26 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	529,2 $(M-H)^-$
106		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),	533,2 $(M+H)^+$

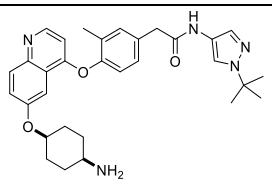
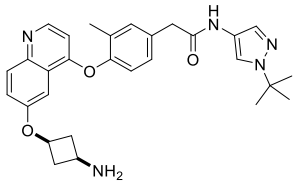
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	4,78-4,68 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,04-2,93 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,05-1,97 (m, 5H), 1,58-1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
107		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,76-7,68 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,69-2,59 (m, 2H), 2,26 (t, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 5H), 1,82-1,69 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	547,2 $(M+H)^+$
109		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,70-7,56 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,26-7,15 (m, 2H), 4,76-4,66 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,80-2,70 (m, 2H), 2,41 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,34 (t, *J* = 10,3 Hz, 2H),	543,1 $(M+H)^+$

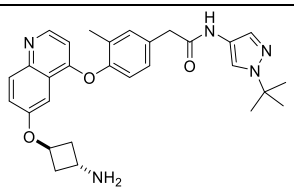
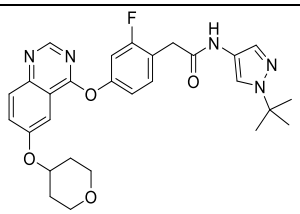
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2,07 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,02 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H)	
110		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)piperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98-7,90 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,65 (ddd, *J* = 11,6, 7,4, 3,4 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,20 (c, *J* = 10,3 Hz, 2H), 2,89 (td, *J* = 6,6, 6,0, 3,2 Hz, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,74 (ddt, *J* = 16,3, 7,9, 3,4 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	596,1 $(M+H)^+$
111		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-(2,2,2-trifluoroetil)pipe	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,00-7,86 (m, 2H), 7,71-7,68 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H),	597,1 $(M+H)^+$

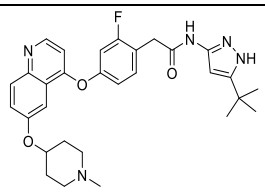
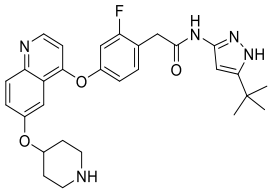
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		ridin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,26-7,14 (m, 2H), 4,74 (ddd, *J* = 11,1, 7,4, 3,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,21 (c, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,65 (ddd, *J* = 11,7, 8,6, 3,2 Hz, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	
114		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,18 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,05-2,89 (m, 2H), 2,67-2,53 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,93 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	532,2 $(M+H)^+$
115		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J*	546,1 $(M+H)^+$

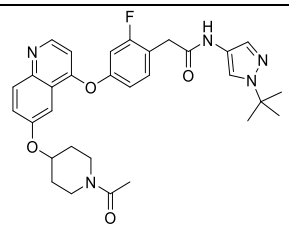
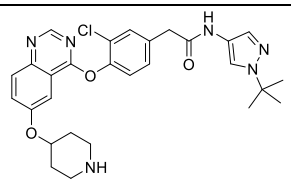
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	= 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,68-4,56 (m, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,62 (dt, *J* = 9,8, 4,9 Hz, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
116		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 4,72 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,03-2,93 (m, 2H), 2,64 (t, *J* = 10,2 Hz, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,63-1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	533,2 $(M+H)^+$
117		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d,	547,2 $(M+H)^+$

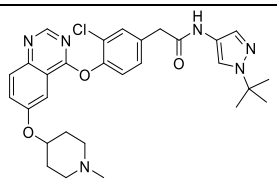
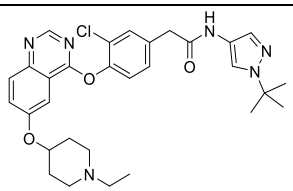
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	*J* = 10,0 Hz, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,67-2,60 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,82-1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
120		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,14 (tt, *J* = 58,0, 7,2 Hz, 1H), 4,63 (td, *J* = 7,7, 3,7 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,85-2,71 (m, 4H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,00 (dt, *J* = 15,0, 2,9 Hz, 2H), 1,72 (dtd, *J* = 12,3, 8,4, 3,5 Hz, 2H), 1,48 (s, 9H)	578,2 $(M+H)^+$

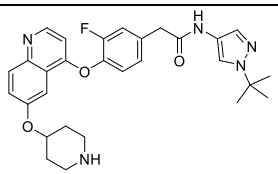
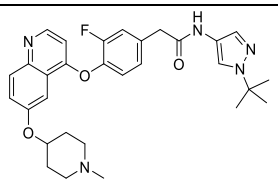
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
121		2-(4-((6-(((1*s*,4*s*)-4-aminociclohexil)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,02-7,91 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,75 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,91-2,81 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,75-1,62 (m, 4H), 1,61-1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	528,2 $(M+H)^+$
123		2-(4-((6-(((1*s*,3*s*)-3-aminociclobutoxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,70 (s, 2H), 8,50 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 21,1 Hz, 2H), 7,54-7,40 (m, 2H), 6,91 (s, 1H), 4,99 (s, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,57 (s, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,62 (s, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,57 (s, 9H)	500,1 $(M+H)^+$

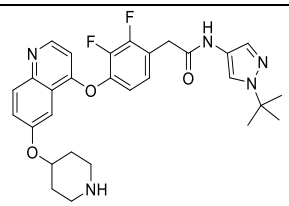
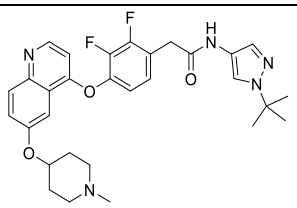
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
124		2-(4-((6-((1*r*,3*r*)-3-aminociclobutoxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,42-7,40 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,04 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H), 3,60 (s, 3H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,26-2,17 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	500,1 $(M+H)^+$
133		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,76-7,66 (m, 2H), 7,53-7,41 (m, 2H), 7,31 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 4,90 (dt, *J* = 8,6, 4,4 Hz, 1H), 3,89 (dt, *J* = 11,6, 4,4 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,56 (ddd, *J* = 11,8, 9,3, 2,8 Hz, 2H), 2,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 2H), 1,68 (dtd, *J* = 13,0, 9,0, 4,0 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	520,1 $(M+H)^+$

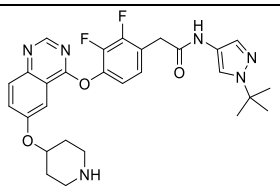
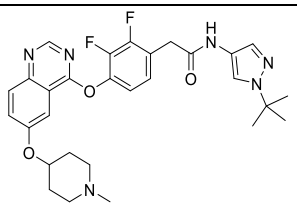
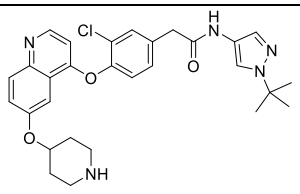
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
136		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,53-7,45 (m, 3H), 7,22 (dd, *J* = 10,6, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 4,57-4,56 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,61 (d, *J* = 12,6 Hz, 2H), 2,22 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 2,18 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 2H), 1,70 (dtd, *J* = 12,4, 8,6, 3,6 Hz, 2H), 1,25 (s, 9H)	532,1 $(M+H)^+$
137		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 3H), 7,23 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,59 (dt, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,95 (dt, *J* = 12,7, 4,3 Hz, 2H), 2,59 (ddd, *J* = 12,9,	518,1 $(M+H)^+$

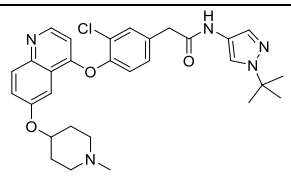
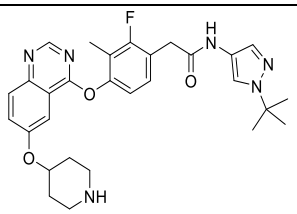
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			10,1, 2,9 Hz, 2H), 1,96 (dc, *J* = 11,5, 3,8 Hz, 2H), 1,51 (cd, *J* = 9,3, 4,8 Hz, 2H), 1,24 (s, 9H)	
151		2-(4-((6-((1-acetilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,50 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,28-7,23 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 6,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,86 (dt, *J* = 7,9, 4,0 Hz, 1H), 3,89-3,79 (m, 1H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,29 (dd, *J* = 8,7, 4,8 Hz, 2H), 2,02 (s, 3H), 1,98-1,91 (m, 2H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)	560,1 $(M+H)^+$
158		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acet	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,74-7,66 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,40 (dd, *J* = 8,3, 2,0	535,2 $(M+H)^+$

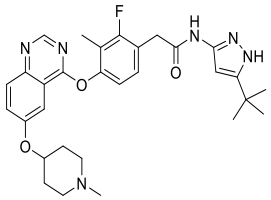
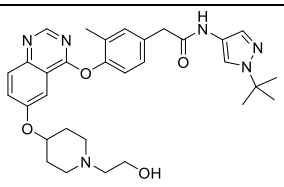
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		amida	Hz, 1H), 4,72 (dt, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,02-2,90 (m, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,55 (dd, *J* = 11,4, 7,7 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
159		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,75-7,67 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,43-7,37 (m, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,70-2,60 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07-1,96 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	549,2 $(M+H)^+$
160		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-((1-etilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,58 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 4,74-4,64 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,69 (ddd, *J* = 11,5, 5,0, 2,2 Hz, 2H), 2,36-2,32 (m, 2H), 2,31-	563,2 $(M+H)^+$

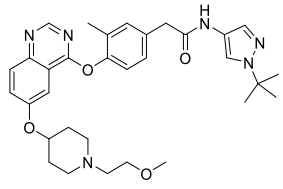
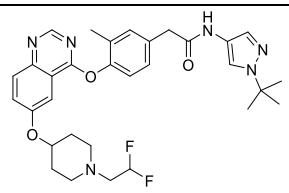
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2,23 (m, 2H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,77-1,67 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,01 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)	
161		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,53-7,38 (m, 4H), 7,27 (dt, *J* = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 5,1, 1,1 Hz, 1H), 4,73-4,55 (m, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,95 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 1,99 (d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 1,56 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	516,1 (M-H)$^-$
162		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00-7,91 (m, 2H), 7,59 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,47-7,40 (m, 3H), 7,27 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,58-6,54 (m, 1H), 4,63 (dt, *J* = 12,5, 4,7 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,71-2,59 (m, 2H), 2,36-2,24 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06-1,95	530,1 (M-H)$^-$

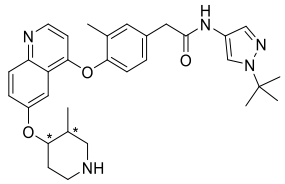
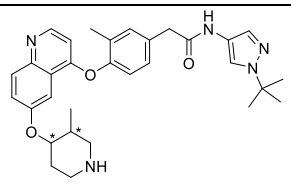
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
165		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluoro-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37-7,24 (m, 2H), 6,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,67 (dt, *J* = 8,9, 4,8 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,08-2,95 (m, 2H), 2,76-2,60 (m, 2H), 2,07-1,95 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	536,1 $(M+H)^+$
166		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluoro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,65 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 2H), 6,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,86-4,72 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,05-2,95 (m, 2H), 2,90-2,70 (m, 2H), 2,15-2,05 (m,	550,2 $(M+H)^+$

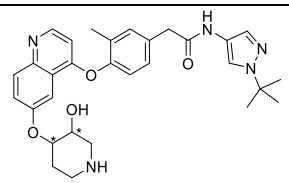
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2H), 1,95-1,80 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
169		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluoro-4-((6-(piperidin-4-iloxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,78-7,65 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,35-7,32 (m, 2H), 4,81-4,71 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,02-2,94 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	537,2 $(M+H)^+$
170		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluoro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75-7,68 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,38-7,29 (m, 2H), 4,72 (dt, *J* = 8,3, 4,4 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,31-2,21 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,74 (dtt, *J* = 12,3, 8,5, 3,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	551,1 $(M+H)^+$
171		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-(piperidin-4-	(400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,60 (*d*, J = 5,3 Hz, 1H), 8,16-8,07 (m, 2H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,53 (d, *J* = 2,1	532,1 $(M-H)^-$

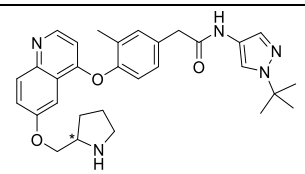
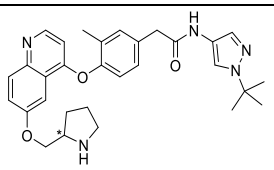
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		iloxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	Hz, 1H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,36 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,33-3,23 (m, 2H), 2,29-2,21 (m, 4H), 1,56 (s, 9H)	
172		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01-7,91 (m, 2H), 7,65 (d, *J* = 1,3 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,42-7,39 (m, 2H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,59 (dt, *J* = 8,2, 4,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 2H), 2,20 (s, 3H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,80-1,68 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	546,2 $(M-H)^-$
185		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(piperidin-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,95 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 7,70-7,69 (m, 2H), 7,30 (t,	533,1 $(M+H)^+$

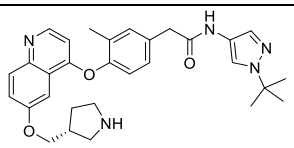
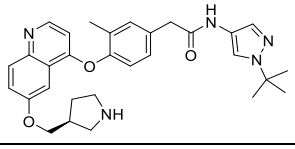
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		iloxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	*J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,76 (d, *J* = 10,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,77-2,58 (m, 2H), 2,10-1,92 (m, 5H), 1,66-1,48 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)	
186		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00-7,89 (m, 1H), 7,71-7,69 (m, 2H), 7,30 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 4,70 (dd, *J* = 11,0, 3,8 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,31-2,22 (m, 2H), 2,19 (s, 3H), 2,09-1,95 (m, 5H), 1,82-1,67 (m, 2H), 1,25 (s, 9H)	547,1 $(M+H)^+$
176		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-(2-hidroxietil)piperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,26-7,16 (m, 2H), 4,70 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,51 (c,	559,1 $(M+H)^+$

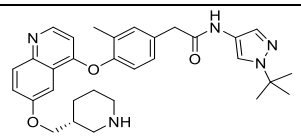
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			J = 6,0 Hz, 2H), 2,82-2,66 (m, 2H), 2,48-2,30 (m, 4H), 2,07 (s, 3H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	
177		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-(2-metoxietil)piperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,97-7,90 (m, 2H), 7,70-7,68 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28-7,22 (m, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (t, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,80-2,69 (m, 2H), 2,52-2,49 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 2,05-1,98 (m, 2H), 1,77-1,66 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	573,1 $(M+H)^+$
178		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-(2,2-difluoroetil)piperidin-4-il)oxi)quinazolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)aceta	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,77-7,67 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,33-7,16 (m, 3H), 6,14 (tt, *J* = 55,8, 4,3 Hz, 1H), 4,72 (dt, *J* = 8,0, 4,0	579,1 $(M+H)^+$

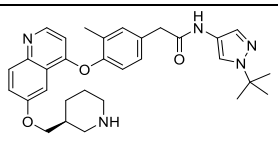
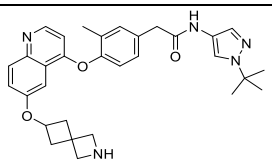
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		mida	Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,87-2,70 (m, 4H), 2,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,06-1,97 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	
187	 mezcla racémica de isómeros *trans* (tiempo de retención: 1,23 min, columna: CHIRALPAK AS-3, 3,0 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (DEA al 0,1 %), 10-50 % de B en 4 min, caudal: 2,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((-3-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,18 (td, *J* = 9,6, 4,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,03-2,91 (m, 2H), 2,67-2,56 (m, 1H), 2,31 (dd, *J* = 12,7, 10,5 Hz, 1H), 2,12 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,96 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)	528,2 $(M+H)^+$
188	 mezcla racémica de isómeros *cis*	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((-3-metilpiperidin-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,51 (ddd, *J*	528,2 $(M+H)^+$

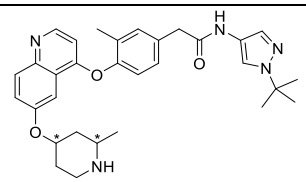
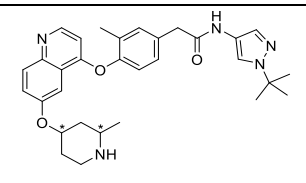
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	(tiempo de retención: 1,42 min, columna: ChiralCel OJ-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (DEA al 0,1 %), 10-50 % de B en 2 min, caudal: 2,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	= 9,2, 6,5, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,73 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,94-2,65 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,07-2,00 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 0,97 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H)	
189	 mezcla racémica de isómeros *trans*	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((-3-hidroxipiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,68 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,08 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 4,39-4,22 (m, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,55-3,48 (m, 1H), 3,01 (dd, *J* = 12,3, 4,6 Hz, 1H), 2,85 (dt, *J* = 7,7, 3,9	530,1 $(M+H)^+$

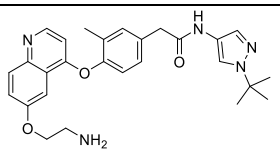
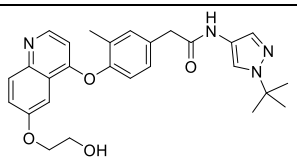
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			Hz, 1H), 2,60-2,52 (m, 1H), 2,38 (dd, *J* = 12,4, 9,2 Hz, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,48 (s, 9H)	
190	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,88 min, columna: CHIRALPAK IB-N, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (DEA al 0,1 %), 10-50 % de B en 2 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,01-7,89 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,42 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,88 (td, *J* = 13,2, 7,6 Hz, 1H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)	514,1 $(M+H)^+$
191	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,86 min, columna: CHIRALPAK IB-N, 4,6 × 100 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-2-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,98-7,89 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,42 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* =	514,1 $(M+H)^+$

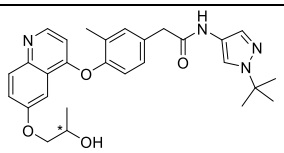
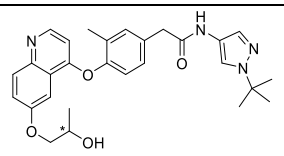
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		supercrítico, fase móvil B: MeOH (DEA al 0,1 %), 10-50 % de B en 2 min, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)		8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,46 (t, *J* = 6,5 Hz, 1H), 2,82 (dtd, *J* = 13,8, 9,7, 5,2 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,93-1,82 (m, 1H), 1,79-1,61 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
192		(*R*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,01-7,90 (m, 2H), 7,64 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,49-7,47 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,1, 2,1 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,21-4,12 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,30-3,02 (m, 3H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,10-1,99 (m, 1H), 1,77 (dd, *J* = 13,4, 6,9 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (s, 2H)	514,1 $(M+H)^+$
193		(*S*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz,	514,2 $(M+H)^+$

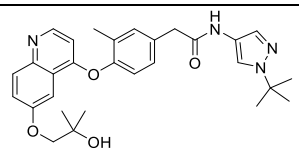
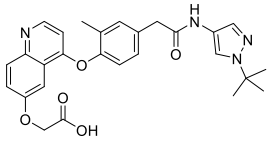
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		(3-metil-4-((6-(pirrolidin-3-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,18-4,01 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,77-2,64 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,11-2,00 (s a, 1H), 1,94-1,72 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
194		(*R*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96-7,94 (s, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,40 (m, 2H), 7,36 (s, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 1H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 2,01-1,80 (m, 2H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,43-1,35 (m, 1H), 1,32-	528,2 $(M+H)^+$

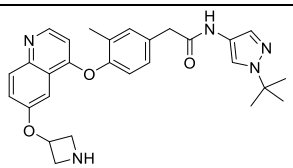
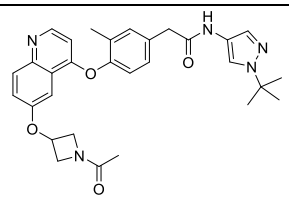
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1,20 (m, 1H)	
195		(*S*)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperidin-3-ilmetoxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,62-7,60 (m, 1H), 7,48 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,09 (dd, *J* = 12,0, 3,5 Hz, 1H), 2,90-2,79 (m, 1H), 2,42 (dt, *J* = 30,8, 11,1 Hz, 2H), 2,10 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,95 (ddd, *J* = 10,2, 6,6, 3,6 Hz, 1H), 1,89-1,81 (m, 1H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,45-1,36 (m, 1H), 1,32-1,20 (m, 1H)	528,2 $(M+H)^+$
211		2-(4-((6-((2-azaespiro[3.3]heptan-6-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 7,94-7,92 (m, 2H), 7,53-7,32 (m, 4H), 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H),	526,1 $(M+H)^+$

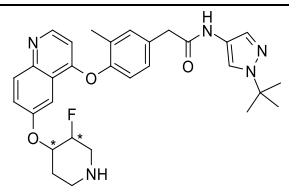
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			4,90-4,70 (m, 1H), 3,67-3,56 (m, 4H), 3,48 (s, 2H), 2,81-2,69 (s, 2H), 2,33-2,17 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	
220	 mezcla racémica de isómeros *cis*	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((-2-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,18 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,89 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,62-4,45 (m, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,99 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,41-1,32 (m, 1H), 1,10 (d, *J* = 11,3 Hz, 1H), 1,02 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)	528,2 $(M+H)^+$
221	 mezcla racémica de isómeros *trans*	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((-2-metilpiperidin-4-il)oxi)quinolin-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,81 (dd, *J* = 9,3, 2,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,42 (s,	528,2 $(M+H)^+$

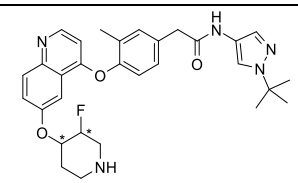
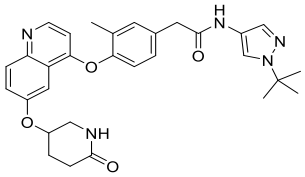
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		4-il)oxi)fenil)acetamida	1H), 7,34 (t, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 5,19 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,52 (s, 1H), 3,29-3,17 (m, 2H), 2,14-2,10 (m, 5H), 2,01 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 1,85 (t, *J* = 13,5 Hz, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,25 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)	
222		2-(4-((6-(2-aminoetoxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95-7,93 (m, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,51-7,46 (m, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,95 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	472,2 $(M-H)^-$
223		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-hidroxietoxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)aceta	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,52-7,41 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29	475,0 $(M+H)^+$

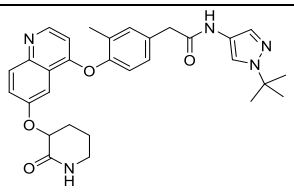
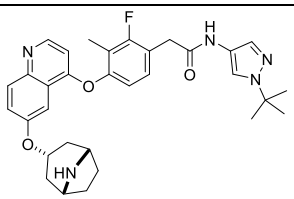
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		mida	(dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,02-4,92 (m, 1H), 4,18 (t, *J* = 4,9 Hz, 2H), 3,81 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
224	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,73 min, columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-hidroxipropoxi) quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,95 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,05 (dt, *J* = 9,5, 5,0 Hz, 1H), 3,99 (d, *J* = 4,6 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,20 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)	489,2 $(M+H)^+$
225	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,78 min, columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-hidroxipropoxi) quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)aceta	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,93 (m, 2H), 7,61 (d, *J* = 2,9 Hz, 1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,29	489,2 $(M+H)^+$

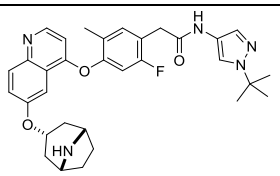
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	mida	(dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,96 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 4,05 (dt, *J* = 10,4, 5,2 Hz, 1H), 4,00 (dd, *J* = 5,3, 1,5 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)	
226		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-hidroxi-2-metilpropoxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,96-7,94 (dd, *J* = 5,0, 4,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,26 (s, 6H)	503,1 $(M+H)^+$
227		ácido 2-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00-7,89 (m, 2H), 7,56-7,53 (m,	489,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)oxi)acético	1H), 7,52-7,44 (m, 2H), 7,34 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	
228		2-(4-((6-(azetidin-3-iloxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,50 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45-7,43 (m, 2H), 7,37-7,32 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,23-5,14 (m, 1H), 3,83 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,62-3,53 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	484,1 $(M-H)^-$
229		2-(4-((6-((1-acetilazetidin-3-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (dd, *J* = 9,2, 2,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,42 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H),	526,2 $(M-H)^-$

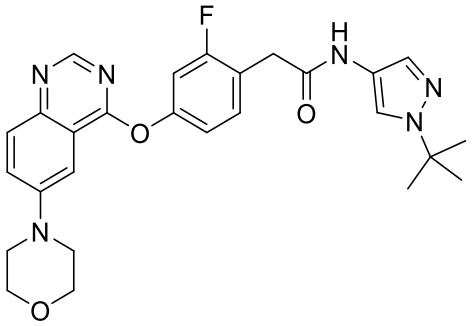
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,28 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,26 (tt, *J* = 6,5, 3,7 Hz, 1H), 4,63 (ddd, *J* = 9,6, 6,3, 1,3 Hz, 1H), 4,34 (dd, *J* = 10,6, 6,4 Hz, 1H), 4,22-4,14 (m, 1H), 3,87 (dd, *J* = 10,3, 3,6 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,80 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	
237	 mezcla racémica de isómeros *trans*	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,97-7,94 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,34 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,70 (ddd, *J* = 13,6, 9,5, 5,2 Hz, 2H), 4,49 (c, *J* = 8,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 2,69-2,56 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	532,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
238	 mezcla racémica de isómeros *cis*	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((-3-fluoropiperidin-4-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,02-7,90 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,28 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,98-4,72 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 2,95-2,80 (m, 2H), 2,70-2,59 (m, 1H), 2,12 (s, 3H), 1,85 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	532,1 $(M+H)^+$
307		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((6-oxopiperidin-3-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,51 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,03-7,89 (m, 2H), 7,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,58-7,43 (m, 3H), 7,36 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,05 (quint, *J* = 3,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,55-3,50 (m, 1H), 3,37-3,35 (m, 1H),	528,1 $(M+H)^+$

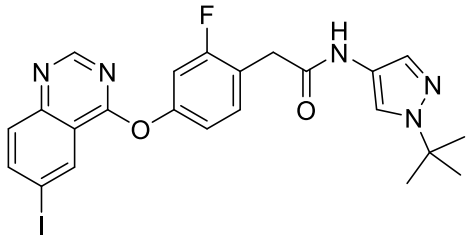
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2,40-2,18 (m, 2H), 2,11-2,07 (m, 5H), 1,48 (s, 9H)	
308		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((2-oxopiperidin-3-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,95-7,92 (m, 2H), 7,78-7,76 (m, 2H), 7,51 (dd, *J* = 9,2, 2,8 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,35 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,36 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,05 (dd, *J* = 8,4, 5,6 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,25-3,16 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 2,02-1,80 (m, 3H), 1,48 (s, 9H)	528,1 $(M+H)^+$
409		2-(4-((6-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		558,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
410		2-(4-((6-(((1*R*,3*r*,5*S*)-8-azabiciclo[3.2.1]octan-3-il)oxi)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		558,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 26: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-morfolinoquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 14); Preparado de acuerdo con el Esquema general 17



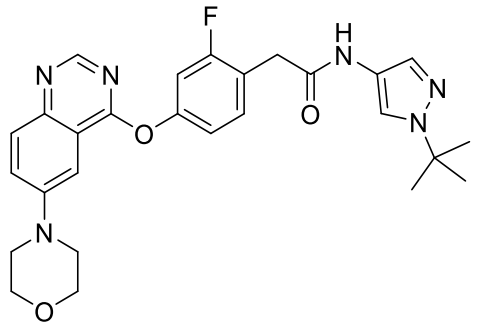
Parte I: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-yodoquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Una solución de 4-cloro-6-yodoquinazolina (disponible en el mercado, 10,0 g, 34,4 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (10,0 g, 34,4 mmol, 1,00 eq, que se puede sintetizarse como se describe en la Parte II del Ejemplo 9), y K_3PO_4 (21,92 g, 103 mmol, 3,00 eq) en 1,4-dioxano (200 ml) se calentó hasta 60 °C durante 3 h. Posteriormente, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma

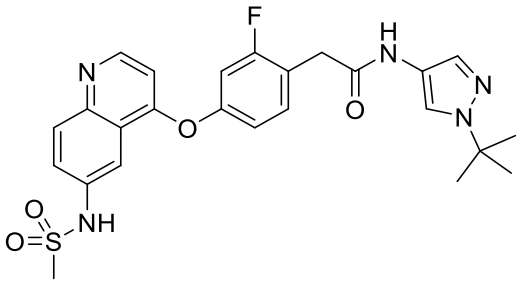
de un sólido amarillo que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-morfolinoquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 14)



Se añadió RuPhos Pd G3 (30,7 mg, 0,037 mmol, 0,10 eq) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-iodoquinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (200 mg, 0,367 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (239,7 mg, 0,734 mmol, 2,00 eq), morfolina (63,9 mg, 0,734 mmol, 2,00 eq) y RuPhos (17,1 mg, 0,037 mmol, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (4 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno y la mezcla se calentó a 90 °C durante 16 h. Posteriormente, se añadió agua (100 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-40 % de B en 30 min; longitud de onda: 214 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (75,1 mg, 41 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{30}FN_6O_3$ $(M+H)^+$: 505,2, encontrado: 505,3. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,47 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,1 Hz, 2H), 7,57 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,49 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 3,89 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 3,77 (s, 2H), 3,36 (t, J = 4,9 Hz, 4H), 1,56 (s, 9H).

Ejemplo 27: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonamido)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 68); Preparado de acuerdo con el Esquema general 17

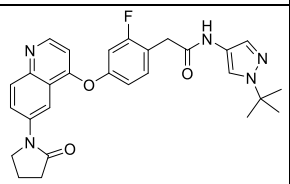


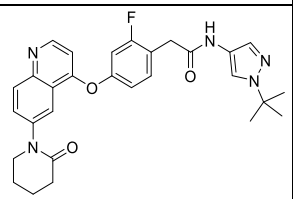
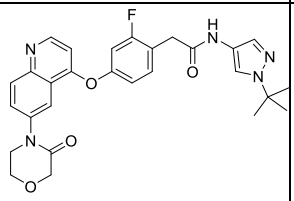
Se añadieron metanosulfonamida (68,8 mg, 0,724 mmol, 1,20 eq), trifluoroacetato sódico (98,4 mg, 0,724 mmol, 1,20 eq), DBU (110,2 mg, 0,724 mmol, 1,20 eq), y [Pd(*t*BuBrettPhos)(alil)]OTf (23,5 mg, 0,030 mmol, 0,05 eq) a una

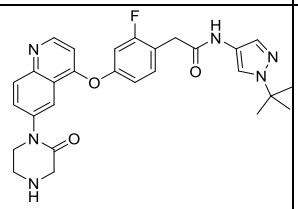
solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (300 mg, 0,603 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse de acuerdo con la Parte I del Ejemplo 32) en 2-metiltetrahidrofurano (3 ml) bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 20-50 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (27,9 mg, 8,9 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{27}FN_5O_4S$ $(M+H)^+$: 512,2, encontrado: 512,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 2H), 8,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,04-8,01 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,70 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,28 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

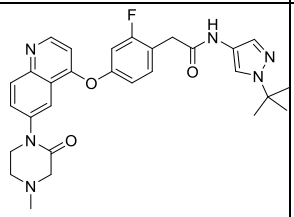
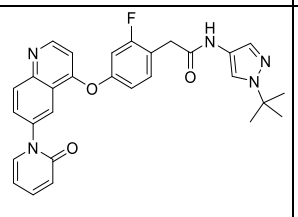
Ejemplo 28: Preparación de compuestos adicionales de quinolina y quinazolina sustituidos con 6-nitrógeno

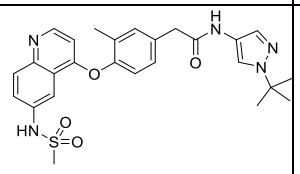
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 26 y 27, y la descripción detallada.

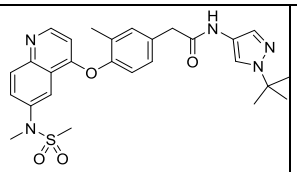
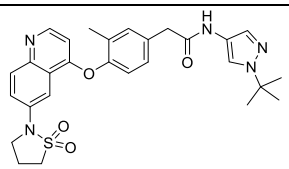
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
152		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,66 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,27 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 8,4, 2,4 Hz,	502,1 $(M+H)^+$

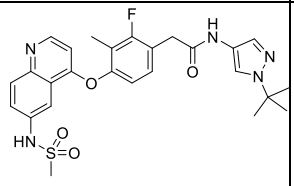
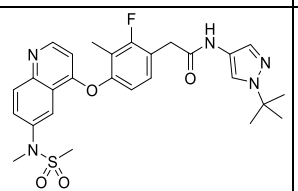
			1H), 6,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,00 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,57 (t, *J* = 8,1 Hz, 2H), 2,12 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
153		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-oxopiperidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,76 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,76 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,45 (t, *J* = 6,3 Hz, 2H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,49 (s, 9H)	516,2 $(M+H)^+$
154		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-oxomorfolino)quinolin-4-il)oxi)fenil)aceta	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,0	518,1 $(M+H)^+$

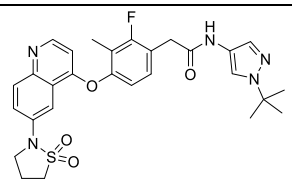
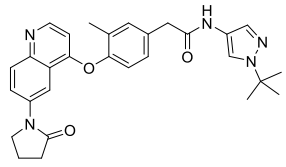
		mida	Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,2, 2,5 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,04 (dd, *J* = 6,0, 4,0 Hz, 2H), 3,90 (dd, *J* = 6,1, 4,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	
155		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-oxopiperazin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,52 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,13 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,75 (t, *J* = 5,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,44 (s,	517,1 $(M+H)^+$

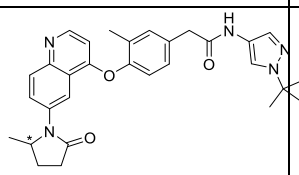
			2H), 3,07 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,81 (s, 1H), 1,48 (s, 9H)	
156		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(4-metil-2-oxopiperazin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,53 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,14 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,81 (dd, *J* = 6,3, 4,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,18 (s, 2H), 2,78 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,31 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	531,1 $(M+H)^+$
157		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-oxopiridin-1(2*H*)-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H),	512,0 $(M+H)^+$

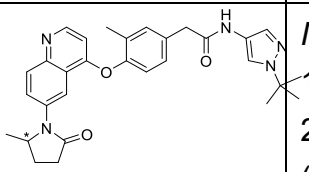
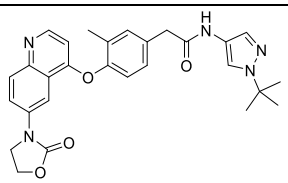
			7,87 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,83 (ddd, *J* = 6,8, 2,1, 0,8 Hz, 1H), 7,61-7,50 (m, 2H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,19-7,12 (m, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,54 (dt, *J* = 9,1, 1,1 Hz, 1H), 6,39 (td, *J* = 6,7, 1,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 1,48 (s, 9H)	
264		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonamido)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,56-8,54 (m, 1H), 8,07 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,66 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29-7,25 (m, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	508,1 $(M+H)^+$

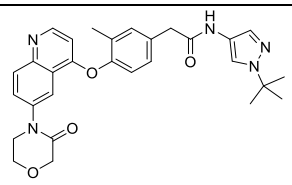
265		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(*N*-metilmetilsulfonamido)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 9,1, 2,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	522,2 $(M+H)^+$
266		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1	534,1 $(M+H)^+$

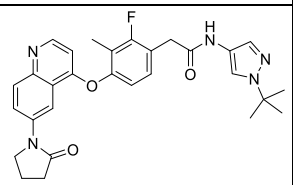
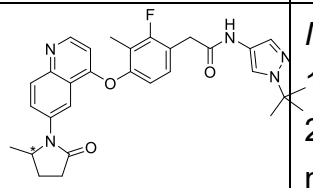
			Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,65-3,58 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
277		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfonamido)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 2H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 9,1, 2,5 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	526,2 $(M+H)^+$
278		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(*N*-metilmetilsulfonamido)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 9,1, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37	540,2 $(M+H)^+$

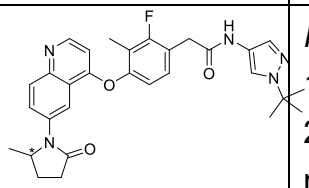
			(s, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
279		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(1,1-dioxidoisotiazolidin-2-il)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,95 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,62 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,47 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H), 2,05 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	552,2 $(M+H)^+$
290		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,48 (d,	498,1 $(M+H)^+$

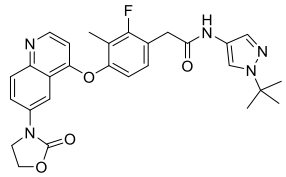
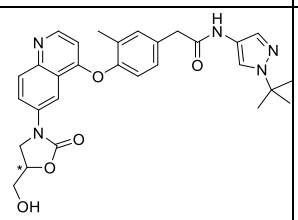
		il)oxi)fenil)acetamida	*J* = 2,5 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 8,04 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,16-2,08 (m, 5H), 1,49 (s, 9H)	
291	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,21 min, columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda:	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,99-7,92 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,66-4,56 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,50-2,43	512,1 $(M+H)^+$

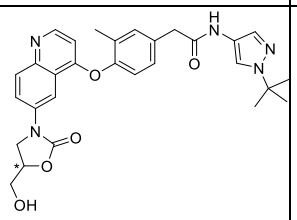
	254 nm)		(m, 1H), 2,43-2,30 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,81-1,69 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)	
292	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,71 min, columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,00-7,92 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,66-4,57 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,50-2,42 (m, 1H), 2,41-2,31 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,80-1,69 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)	512,1 $(M+H)^+$
293		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,1	500,1 $(M+H)^+$

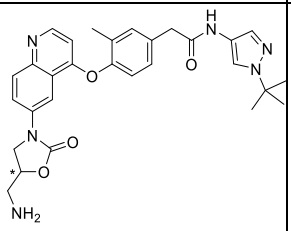
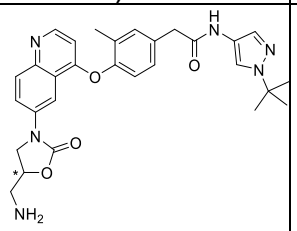
		oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 9,1, 6,8 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
294		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(3-oxomorfolino)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,0, 2,4 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,28 (s, 2H), 4,05	514,1 $(M+H)^+$

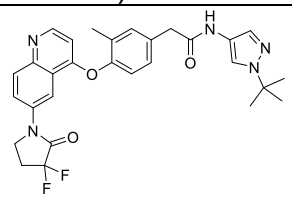
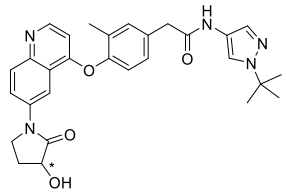
			(dd, *J* = 6,1, 3,9 Hz, 2H), 3,93 (dd, *J* = 6,0, 3,9 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
295		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33-8,22 (m, 1H), 8,05 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,02 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,58 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,14 (c, *J* = 7,5 Hz, 2H), 2,08-2,00 (m, 3H), 1,49 (s, 9H)	516,1 $(M+H)^+$
296	 enantiómero 1	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37	530,1 $(M+H)^+$

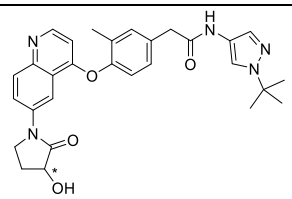
			(t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,61 (dt, *J* = 12,3, 6,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,65 (ddd, *J* = 16,1, 9,3, 6,6 Hz, 1H), 2,55-2,27 (m, 2H), 2,11-2,03 (m, 3H), 1,83-1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,22 (d, *J* = 6,2 Hz, 3H)	
297	 enantiómero 2	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-metil-5-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,70-4,54 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,65 (ddd, *J* = 16,1, 9,4, 6,6 Hz, 1H), 2,55-2,27 (m, 2H), 2,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,82-	530,1 $(M+H)^+$

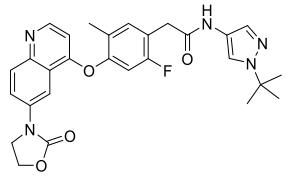
			1,68 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H)	
298		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,45 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16-7,02 (m, 1H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,51 (dd, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 2H), 4,26 (dd, *J* = 9,1, 6,7 Hz, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,05 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	518,0 $(M+H)^+$
317	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 4,32 min, columna: Lux Cellulose-4, 4,6 ×	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7	530,0 $(M+H)^+$

	50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,64-3,61 (m, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
318	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 5,47 min, columna: Lux Cellulose-4, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(5-(hidroximetil)-2-oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,78 (td, *J* = 6,0, 2,8 Hz, 1H), 4,29 (t, *J* =	530,1 $(M+H)^+$

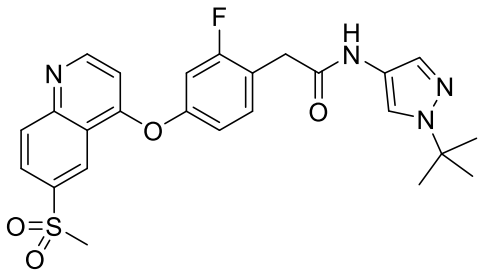
			9,0 Hz, 1H), 4,04 (dd, *J* = 8,8, 6,2 Hz, 1H), 3,73 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,66-3,59 (m, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
319	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 4,98 min, columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-((6-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40-7,27 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,79-4,63 (m, 1H), 4,26 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,12-4,04 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,96-2,81 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	529,2 $(M+H)^+$
320	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 7,50	2-(4-((6-(5-(aminometil)-2-oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 8,07 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H),	529,2 $(M+H)^+$

	min, columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		7,40-7,27 (m, 2H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,74-4,63 (m, 1H), 4,26 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 4,12-4,00 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,96-2,80 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
325		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3,3-difluoro-2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,68-8,62 (m, 2H), 8,23 (dd, *J* = 9,2, 2,5 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,16 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,89-2,71 (m, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	534,1 $(M+H)^+$
326		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d,	514,0 $(M+H)^+$

	enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,56 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 50 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	*J* = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,39 (td, *J* = 8,7, 5,8 Hz, 1H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,49-2,43 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)	
327	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 2,19 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3-hidroxi-2-oxopirrolidin-1-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 9,3, 2,6 Hz, 1H), 8,06 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,41 (d,	514,0 $(M+H)^+$

	isocrática con 50 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)		*J* = 5,1 Hz, 1H), 5,85 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,39 (td, *J* = 8,7, 5,7 Hz, 1H), 3,99-3,83 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,97-1,87 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)	
414		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(2-oxooxazolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		518,5 $(M+H)^+$

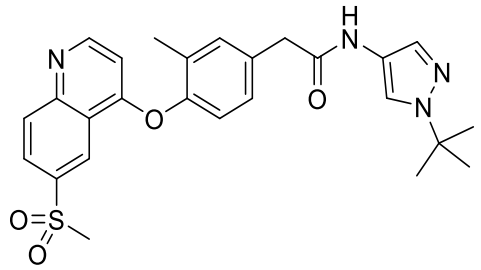
Ejemplo 29: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 38); Preparado de acuerdo con el Esquema general 11



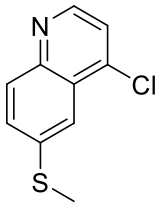
Cs_2CO_3 (671,0 mg, 2,06 mmol, 2,00 eq), 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina (221 mg, 1,03 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse como se muestra en la Parte II del Ejemplo 30), yoduro de cobre (I) (78,5 mg, 0,412 mmol, 0,40 eq) y *N*,*N*-dimetilglicina (63,7 mg, 0,618 mmol, 0,60 eq) se añadieron a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (300 mg, 1,03 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse de acuerdo con la síntesis descrita en la Parte II del Ejemplo 9) en 1,4-dioxano (5 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante una noche. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase

móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 50 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (133,4 mg, 25 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{26}FN_4O_4S$ $(M+H)^+$: 497,2, encontrado: 497,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,91 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (t, J = 1,4 Hz, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 30: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 86); Preparado de acuerdo con el Esquema general 11

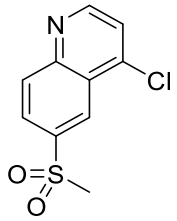


Parte I: Síntesis de 4-cloro-6-(metiltio)quinolina



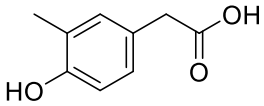
Una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (disponible en el mercado, 50 g, 206 mmol, 1,00 eq), tiometóxido de sodio (28,9 g, 412 mmol, 2,00 eq), $PD_2(dba)_3$ (4,72 g, 5,15 mmol, 0,025 eq), Xantphos (5,97 g, 10,3 mmol, 0,05 eq) y trietilamina (143 mmol, 1,03 mol, 5 eq) en 1,4-dioxano (300 ml) se calentó hasta 80 °C durante 5 h en una atmósfera inerte de nitrógeno. Se añadió EtOAc y los materiales insolubles se eliminaron por filtración. A continuación, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadieron EtOAc y hexanos (100 ml cada uno), seguido de gel de sílice (20 g). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 30 min y posteriormente el gel de sílice se separó por filtración y se lavó con EtOAc/hexanos (1:1). El disolvente se eliminó a presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido rojo (43,5 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte II: Síntesis de 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina



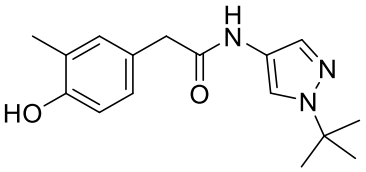
Se añadió oxona (139 g, 227 mmol, 1,1 eq) a una solución de 4-cloro-6-(metiltio)quinolina (43,2 g, 206 mmol, 1,00 eq) en THF (350 ml) y agua (350 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Posteriormente, se añadieron agua y EtOAc, y se separó la fase orgánica. La solución acuosa se neutralizó con K_2CO_3 y se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida. El material obtenido se trató con DCM (200 ml) y hexanos (400 ml) para eliminar las impurezas. A continuación, el producto se separó por filtración, se lavó con una pequeña cantidad de EtOAc (aprox. 40-50 ml) y hexanos y se secó a presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido ligeramente amarillento (34,4 g, 69 % de rendimiento), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte III: Síntesis de ácido 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acético



Una solución de 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetato de metilo (28,4 g, 158 mmol, 1,00 eq) e hidróxido de litio (9,44 g, 394 mmol, 2,50 eq) en THF (200 ml) y agua (100 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió agua y la solución acuosa se lavó con DCM. El pH se ajustó a 1-2 y el producto se extrajo con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (26,3 g, rendimiento cuantitativo), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

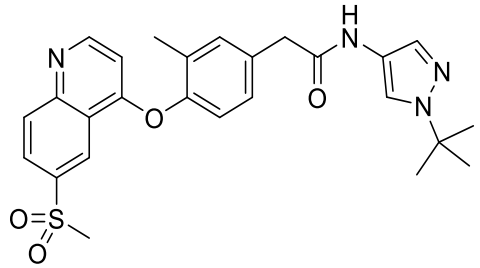
Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida



Se añadió HATU (72,2 g, 190 mmol, 1,20 eq) a una solución de ácido 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acético (26,3 g, 158 mmol, 1,00 eq), clorhidrato de 1-*terc*-butilpirazol-4-amina (30,6 g, 174 mmol, 1,10 eq) y DIPEA (82,7 ml, 474 mmol, 3,00 eq) en DMF (140 ml), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h.

Posteriormente, se añadieron agua y EtOAc, y se separó la fase orgánica. El producto se extrajo con una solución acuosa de NaOH. Posteriormente, el pH se ajustó a 5-6 con HCl y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se lavó con EtOAc y se secó a presión reducida. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido blanco (27,1 g, 60 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

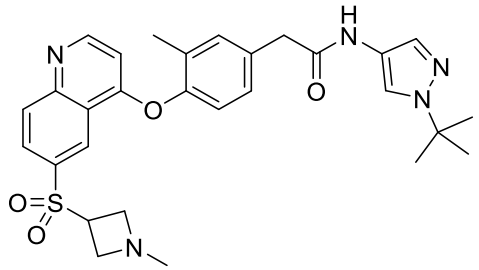
Parte V: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 86)



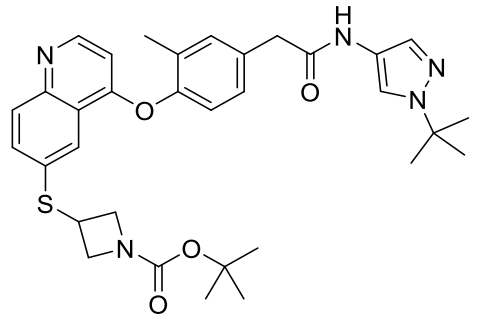
Una solución de 4-cloro-6-metilsulfonilquinolina (22,8 g, 94,3 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-*terc*-butilpirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (27,1 g, 94,3 mmol, 1,00 eq), DMAP (1,15 g, 9,43 mmol, 0,10 eq) y K_2CO_3 (19,5 g, 141 mmol, 1,50 eq) en DMF (90 ml) se calentó hasta 120 °C durante 3,5 h. Se añadieron más 4-cloro-6-metilsulfonilquinolina (2,28 g, 9,43 mmol, 0,10 eq) y K_2CO_3 (1,95 g, 14,1 mmol, 0,15 eq) y se continuó el calentamiento durante otras 1,5 h. Se añadieron agua y EtOAc y se separó la fase orgánica. La fase orgánica se lavó con agua y el producto se extrajo con HCl acuoso (pH 1). La fase acuosa se lavó con EtOAc y el pH se ajustó a 5-7. El producto se extrajo con EtOAc y la fase orgánica se lavó con agua, salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se disolvió en DCM y la solución orgánica se lavó con una solución acuosa de NaOH (pH 11-12) para eliminar las impurezas restantes del material de partida de fenol. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 95:5). El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido ligeramente amarillento (17,3 g, rendimiento del 37 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{29}N_4O_4S$ $(M+H)^+$: 493,2, encontrado: 493,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,91 (dd, J = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 31: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 149);

Preparado de acuerdo con el Esquema general 11

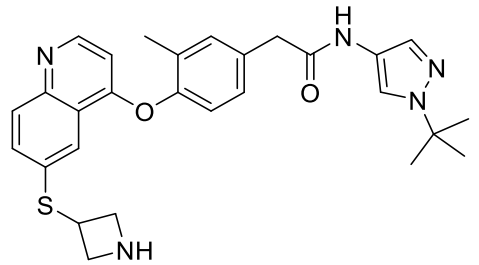


Parte I: Síntesis de 3-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)tio)azetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1,00 g, 2,03 mmol, 1,00 eq), 3-mercaptoazetidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (767 mg, 4,05 mmol, 2,00 eq, que puede prepararse de acuerdo con la síntesis descrita en la Parte II del Ejemplo 43), trietilamina (1,03 g, 10,1 mmol, 5,00 eq), $PD_2(dba)_3$ (371 mg, 0,405 mmol, 0,20 eq) y Xantphos (234,5 mg, 0,405 mmol, 0,2 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) se calentó hasta 80 °C durante 1 h en una atmósfera inerte de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (770 mg, 63 %).

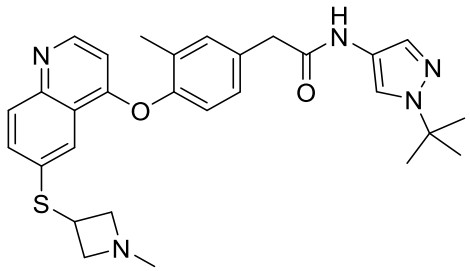
Parte II: Síntesis de 2-(4-((6-(azetidin-3-il-tio)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 7 ml) a una solución de carboxilato de 3-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)tio)azetidina-1-carboxilato *terc*-butilo (700 mg, 1,16 mmol, 1,00 eq) en DCM (7 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título

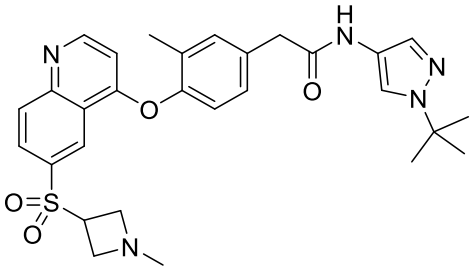
se obtuvo en forma de un sólido amarillo (560 mg, 96 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilazetidin-3-il)tio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Una solución de 2-(4-((6-(azetidin-3-iltio)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (560 mg, 1,12 mmol, 1,00 eq), acetato de sodio (458 mg, 5,58 mmol, 5,00 eq), formaldehído (35 % en agua, 0,08 ml, 2,23 mmol, 2,00 eq), y paladio sobre carbono (119 mg, 20 % en peso) en MeOH (12 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 60 h en una atmósfera de gas hidrógeno. Posteriormente, el catalizador heterogéneo se separó por filtración y se lavó con MeOH (4 x 10 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 10:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (330 mg, 57 %).

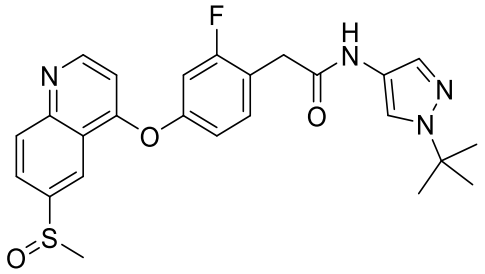
Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilazetidin-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 149)



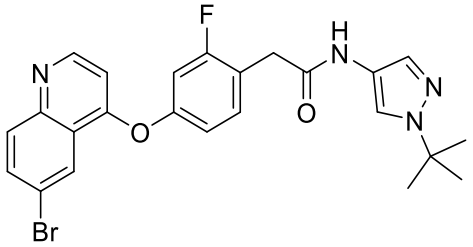
Se añadió una solución de oxona (1,91 g, 3,11 mmol, 5,00 eq) en agua (3,2 ml) a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilazetidin-3-il)tio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (320 mg, 0,621 mmol, 1,00 eq) en MeOH (3,2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Los subproductos insolubles se filtraron y se lavaron con MeOH (2 x 2 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 20-60 % de B en 50 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (77,6 mg, 23 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{34}N_5O_4S$ $(M+H)^+$: 548,2, encontrado: 548,3. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 2H), 8,32-8,11 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,35-7,23 (m, 2H), 6,58 (d, J = 5,2 Hz,

1H), 4,57 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,58 (d, *J* = 7,9 Hz, 4H), 2,31 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 32: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 45); Preparado de acuerdo con el Esquema general 19

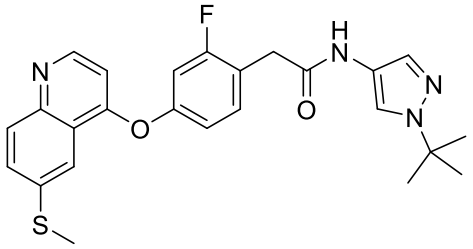


Parte I: Síntesis de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



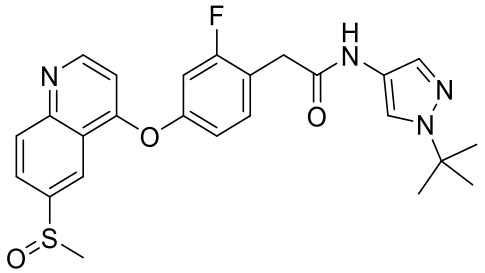
Se añadieron *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (2,88 g, 9,90 mmol, 1,20 eq, que puede sintetizarse de acuerdo con la síntesis descrita en la Parte II del Ejemplo 9), yoduro de cobre (I) (22,0 mg, 0,115 mmol, 0,014 eq), cs_2CO_3 (5,37 g, 16,5 mmol, 2,00 eq) y 2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanodiona (21,3 mg, 0,115 mmol, 0,014 eq) a una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (disponible en el mercado, 2,00 g, 8,25 mmol, 1,00 eq) en DMF (20 ml) en atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C durante 3 h. La reacción se detuvo con agua y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3 x 10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (2,0 g, 46 %).

Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metiltio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



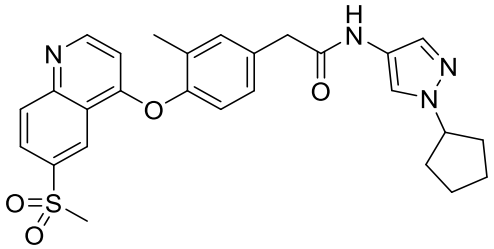
Se añadieron tiometóxido de sodio (0,36 g, 5,13 mmol, 1,50 eq), $PD_2(dba)_3$ (0,63 g, 0,684 mmol, 0,20 eq), Xantphos (0,4 g, 0,684 mmol, 0,20 eq) y trietilamina (1,73 g, 17,1 mmol, 5,00 eq) a una solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (1,7 g, 3,42 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (17 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. Posteriormente, la mezcla de reacción se calentó hasta 80 °C durante 3 h. La reacción se detuvo con agua y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron sobre $MgSO_4$ y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (1,43 g, 86 %).

Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 45)

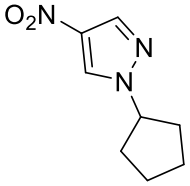


Se añadió una solución de $NaIO_4$ (276,3 mg, 1,29 mmol, 2,00 eq) en agua (3 ml) gota a gota a una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metiltio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (300 mg, 0,646 mmol, 1,00 eq) en THF (3 ml) a temperatura ambiente. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 60 h. El producto en bruto se purificó a continuación mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 20-50 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (98,9 mg, 31 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{25}H_{25}FN_4NaO_3S$ $(M+Na)^+$: 503,2, encontrado: 503,0. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,35 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)

Ejemplo 33: Síntesis de N-(1-ciclopentil-1H-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 214); Preparado de acuerdo con el Esquema general 3

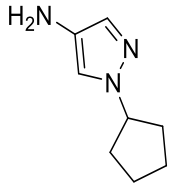


Parte I: Síntesis de 1-ciclopentil-4-nitro-1*H*-pirazol



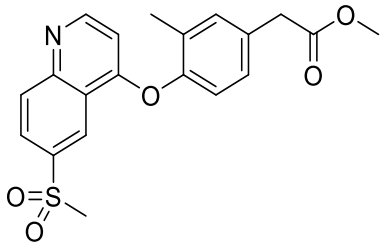
Se añadió DEAD (6,01 g, 34,5 mmol, 1,30 eq) a una solución de 4-nitro-1*H*-pirazol (3,00 g, 26,5 mmol, 1,00 eq), trifenilfosfina (8,35 g, 31,8 mmol, 1,20 eq) y ciclopentanol (2,51 g, 29,2 mmol, 1,10 eq) en THF (60 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. Posteriormente, se añadió una solución acuosa saturada de cloruro de amonio (60 ml) y el producto se extrajo con DCM (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 100:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (3,6 g, 74%).

Parte II: Síntesis de 1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-amina



Se añadió paladio sobre carbono (30 mg, 10 % en peso) a una solución de 1-ciclopentil-4-nitro-1*H*-pirazol (300 mg, 1,66 mmol, 1,0 eq) en isopropanol (6 ml) y la mezcla se agitó durante una noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, el catalizador heterogéneo se separó por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se usó en la etapa siguiente sin más purificación.

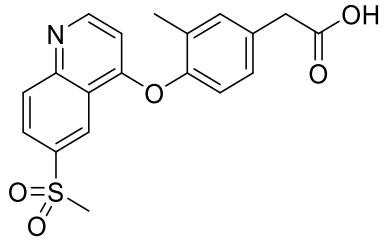
Parte III: Síntesis de 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo



Una solución de 2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetato de metilo (1,49 g, 8,28 mmol,

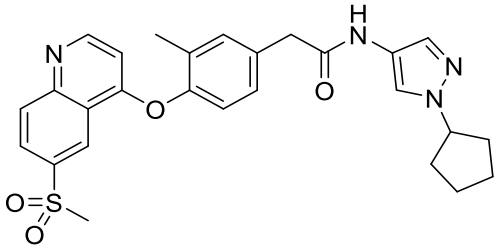
1,00 eq), 4-cloro-6-(metilsulfonil)quinolina (2,0 g, 8,28 mmol, 1,00 eq, que se puede sintetizar como se muestra en la Parte II del Ejemplo 30), y Cs_2CO_3 (5,39 g, 16,6 mmol, 2,00 eq) en NMP (22 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. Posteriormente, la mezcla se filtró y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 35-55 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,5 g, 47 %).

Parte IV: Síntesis de ácido 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acético



Se añadió LiOH (0,15 g, 6,26 mmol, 2,00 eq) a una solución de 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetato de metilo (1,2 g, 3,11 mmol, 1,00 eq) en THF (12 ml) y agua (12 ml) a 0 °C, y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 h. Posteriormente, el pH de la solución se ajustó a 5 mediante la adición de ácido clorhídrico (1 M) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,1 g, 95 %), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

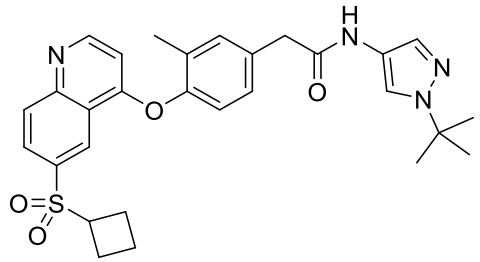
Parte V: Síntesis de *N*-(1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 214)



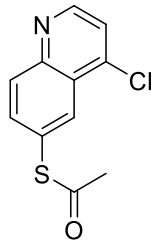
Se añadió anhídrido propilfosfónico (257 mg, 0,807 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acético (200 mg, 0,538 mmol, 1,00 eq), 1-ciclopentil-1*H*-pirazol-4-amina (111 mg, 0,807 mmol, 1,50 eq) y DIPEA (348 mg, 2,69 mmol, 5,00 eq) en DMF (4 ml) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A:

agua ($(NH_4)_2CO_3$) al 0,05 %, fase móvil B: ACN, gradiente: 25-55 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (48,4 mg, 17 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{27}N_4O_4S$ $(M-H)^-$: 503,2, encontrado: 503,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,90 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,69-4,57 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,93-1,82 (m, 2H), 1,81-1,68 (m, 2H), 1,67-1,54 (m, 2H).

Ejemplo 34: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida (Compuesto 280); Preparado de acuerdo con el Esquema general 12

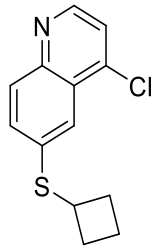


Parte I: Síntesis de *S*-(4-cloroquinolin-6-il)etanotioato



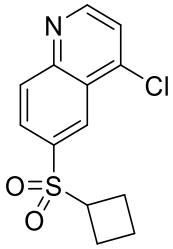
Una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (50,0 g, 206 mmol, 1,00 eq, disponible en el mercado), tioacetato de potasio (47,1 g, 412 mmol, 2,00 eq), DIPEA (213 g, 1,65 mol, 8,00 eq), $PD_2(dba)_3$ (5,93 g, 10,3 mmol, 0,05 eq) y XPhos (9,83 g, 20,6 mmol, 0,10 eq) en 1,4-dioxano (500 ml) se calentó hasta 100 °C durante 1 h en una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, Se añadió EtOAc (300 ml) y los subproductos insolubles se separaron por filtración. La fase orgánica se lavó con agua (3 x 300 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de éter de petróleo a éter de petróleo/EtOAc 9:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (11 g, 22 %).

Parte II: Síntesis de 4-cloro-6-(ciclobutiltio)quinolina



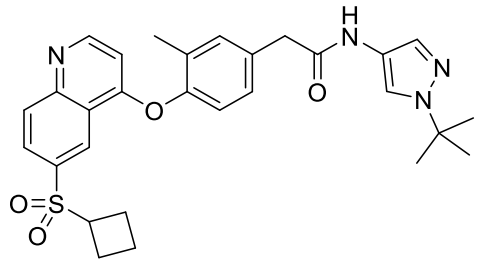
Se añadió yodociclobutano (768 mg, 4,21 mmol, 1,00 eq) a una solución de etanotioato de *S*-(4-cloroquinolin-6-ilo) (1,00 g, 4,21 mmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (1,16 g, 8,42 mmol, 2,00 eq) en MeOH (10 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XB-C18; 50 × 250 mm, 10 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 100 ml/min; gradiente: 35-55 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (512 mg, 49 %).

Parte III: Síntesis de 4-cloro-6-(ciclobutilsulfonil)quinolina



Se añadió mCPBA (311 mg, 3,60 mmol, 2,00 eq) a una solución de 4-cloro-6-(ciclobutiltio)quinolina (450 mg, 1,80 mmol, 1,00 eq) en DCM (9 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XBridge Prep OBD C18; 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 100 ml/min; gradiente: 55-65 % de B en 20 min; longitud de onda: 220 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (470 mg, 93 %).

Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida (Compuesto 280)

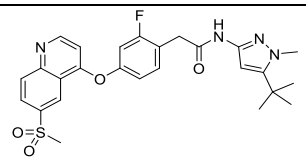


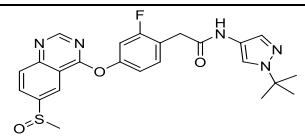
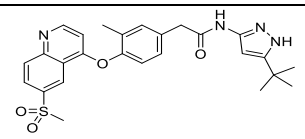
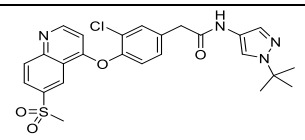
Una solución de 4-cloro-6-(ciclobutilsulfonil)quinolina (100 mg, 0,355 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (102 mg,

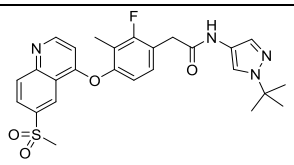
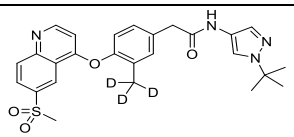
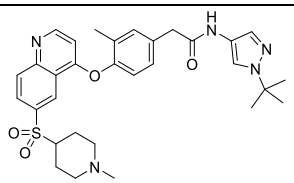
0,355 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (232 mg, 0,710 mmol, 2,00 eq), CuI (67,6 mg, 0,355 mmol, 1,00 eq) y *N*,*N*-dimetilglicina (54,9 mg, 0,532 mmol, 1,50 eq) en 1,4-dioxano (5 ml) se calentó hasta 100 °C durante una noche bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XB-C18; 50 × 250 mm, 10 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 100 ml/min; gradiente: 55-75 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (35,7 mg, 19 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{33}N_4O_4S$ $(M+H)^+$: 533,2, encontrado: 533,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,87-8,82 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,37-4,25 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,47-2,34 (m, 2H), 2,16 (ddd, *J* = 7,1, 4,7, 2,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,02-1,86 (m, 2H), 1,49 (s, 9H).

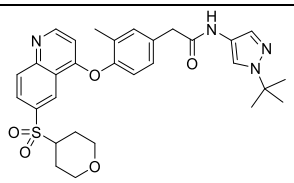
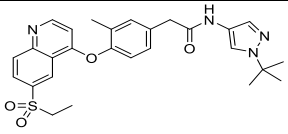
Ejemplo 35: Preparación de compuestos de sulfona adicionales

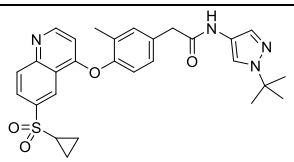
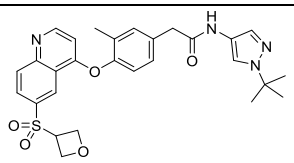
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 30-34 y la descripción detallada.

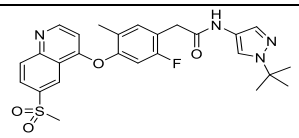
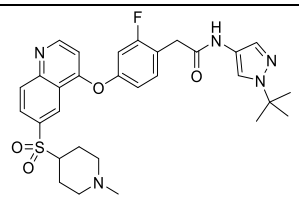
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
40		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,4 Hz, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,73 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)	511,0 $(M+H)^+$

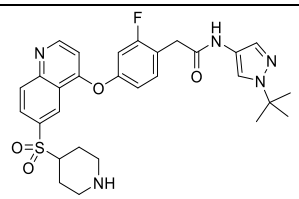
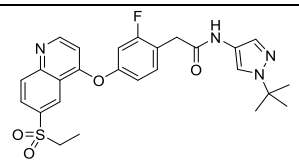
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
44		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfinil)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,36-8,12 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H), 7,59-7,13 (m, 4H), 3,70 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	482,0 $(M+H)^+$
87		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,04 (s, 1H), 10,56 (s, 1H), 8,91 (t, *J* = 1,3 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,21 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,24 (s, 9H)	493,1 $(M+H)^+$
89		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,89-8,87 (m, 2H), 8,31-8,30 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,58-7,44 (m, 3H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	513,1 $(M+H)^+$

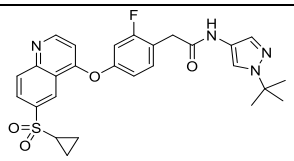
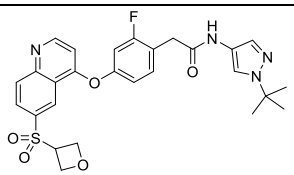
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
91		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,29 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	511,0 $(M+H)^+$
93		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(metil-d_3)-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,93-8,90 (m, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,26 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	494,1 $(M-H)^-$
97		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,88-8,85 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (s,	576,1 $(M+H)^+$

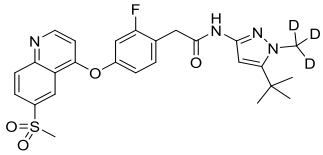
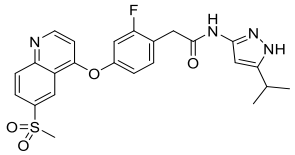
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 7,33 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,67 (d, *J* = 11,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,51 (s, 2H), 2,71 (s, 2H), 2,61 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,09 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,84 (t, *J* = 12,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
98		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((tetrahidro-2*H*-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90-8,80 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,97-3,87 (m, 2H), 3,81-3,73 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,30-3,24 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,69-1,57 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	563,2 $(M+H)^+$
99		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,91-8,80 (m, 2H), 8,31-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46	529,2 $(M+Na)^+$

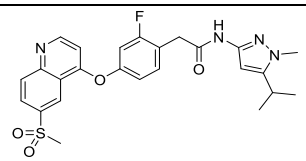
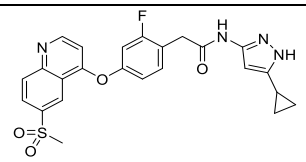
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		metilfenil)acetamida	(s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	
100		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,93-8,80 (m, 2H), 8,32-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,21 (m, 2H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,07 (dt, *J* = 7,7, 4,6 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,22 (c, *J* = 4,2, 3,6 Hz, 2H), 1,10 (dt, *J* = 7,7, 4,1 Hz, 2H)	541,2 $(M+Na)^+$
101		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(oxetan-3-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,26-7,23 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz,	535,2 $(M+H)^+$

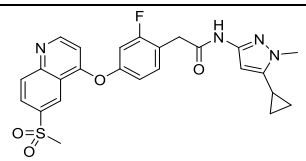
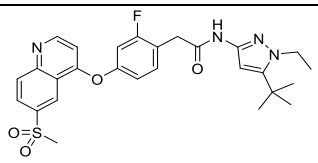
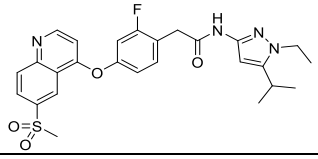
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 5,15-5,07 (m, 1H), 4,84-4,78 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
113		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,95-8,84 (m, 2H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,43 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	510,9 $(M+H)^+$
125		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((1-metilpiperidin-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,60-3,52 (m, 2H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,00 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 1,82-1,68 (m,	580,1 $(M+H)^+$

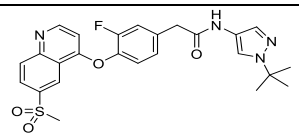
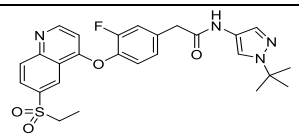
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2H), 1,49 (s, 9H)	
127		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(piperidin-4-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,58-3,44 (m, 2H), 2,97 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,41 (t, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,77 (d, *J* = 10,5 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45-1,37 (m, 2H)	566,2 $(M+H)^+$
130		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32-8,17 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1H), 6,84	533,1 $(M+Na)^+$

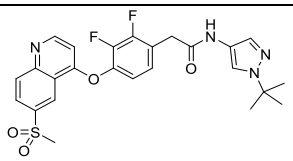
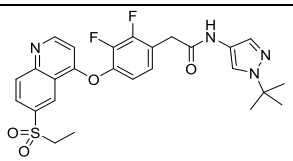
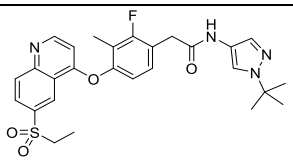
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,47 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,16 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	
131		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,11-3,02 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,22 (dt, *J* = 6,1, 4,3 Hz, 2H), 1,11 (dt, *J* = 7,6, 3,7 Hz, 2H)	523,2 $(M+H)^+$
132		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(oxetan-3-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,35-8,18 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,57 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,4, 2,4	539,1

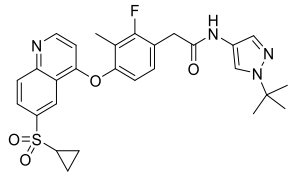
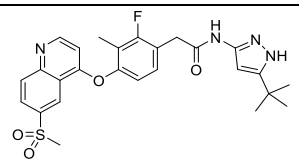
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,11 (quint, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,81-4,79 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	
142		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-(metil-d_3)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, MeOH-d_4) δ 9,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,33-8,22 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 6,91 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 3,82 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 1,38 (s, 9H)	514,1 $(M+H)^+$
143		2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,05 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,89 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,19 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)	483,2 $(M+H)^+$

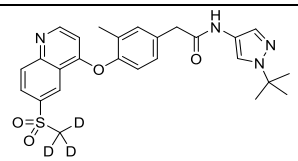
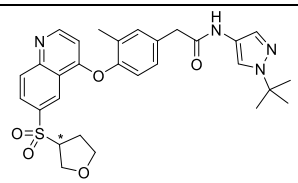
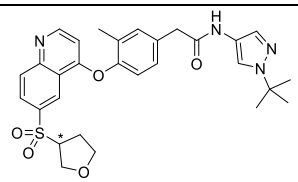
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
144		2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,85 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,66 (s, 3H), 3,37 (s, 3H), 2,97 (sept, *J* = 6,9 Hz, 1H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)	497,2 $(M+H)^+$
145		*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,08 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,86 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 10,3, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 0,94-0,87 (m, 2H), 0,69-0,61 (m, 2H)	481,1 $(M+H)^+$

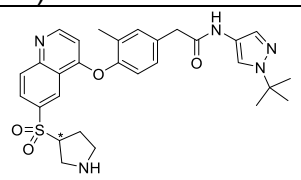
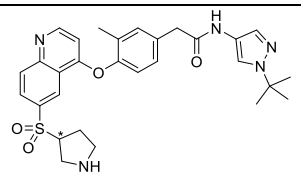
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
146		*N*-(5-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,94-8,82 (m, 2H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,54 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 3,80-3,70 (m, 5H), 3,38 (s, 3H), 1,88-1,80 (m, 1H), 1,00-0,88 (m, 2H), 0,63-0,52 (m, 2H)	495,0 $(M+H)^+$
147		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,85 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,55 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,25-7,14 (m, 1H), 6,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 4,11 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 1,35 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H)	525,1 $(M+H)^+$
148		*N*-(1-etil-5-isopropil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,66 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz,	511,0 $(M+H)^+$

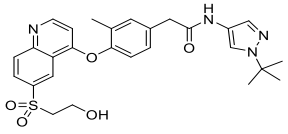
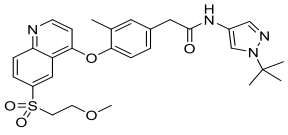
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	1H), 8,86 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,97 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,37 (s, 3H), 2,99 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)	
163		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,94-8,82 (m, 2H), 8,32-8,26 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,59-7,43 (m, 3H), 7,36-7,28 (m, 1H), 6,77 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	497,1 $(M+H)^+$
164		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-fluorofenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,34-8,20 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,60-7,43 (m, 3H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,81-	509,1 $(M-H)^-$

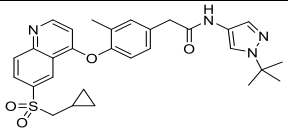
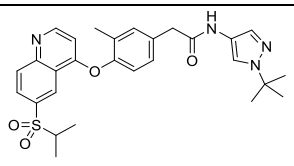
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			6,73 (m, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,55-3,42 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	
167		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-difluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,32-8,29 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,41-7,38 (m, 2H), 6,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	515,0 $(M+H)^+$
168		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2,3-difluorofenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,94 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,88-8,77 (m, 1H), 8,37-8,20 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,43-7,35 (m, 2H), 6,91 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,49 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,17 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	529,1 $(M+H)^+$
173		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonil)quinoli	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,89-8,87 (m, 2H), 8,36-8,15 (m, 2H),	525,0 $(M+H)^+$

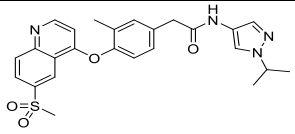
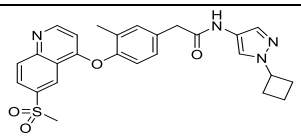
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		n-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,49 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	
174		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,93-8,85 (m, 2H), 8,34-8,22 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,13-3,04 (m, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,24 (s, 4H)	537,0 $(M+H)^+$
175		*N*-(5-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,93-8,82 (m, 2H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,29 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,39 (s, 3H),	511,0 $(M+H)^+$

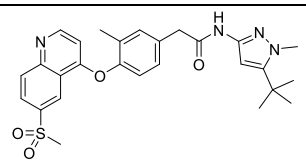
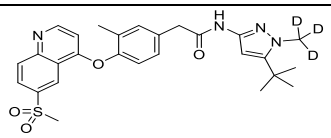
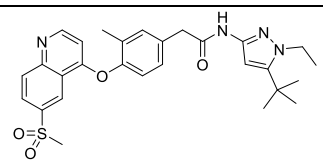
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2,08 (s, 3H), 1,25 (s, 9H)	
198		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((metil-d_3)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,29-8,25 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	518,2 $(M+Na)^+$
199	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 4,30 min; columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,93-8,82 (m, 2H), 8,34-8,20 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,41 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 4,10 (dd, *J* = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 3H), 2,21 (c, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	549,2 $(M+H)^+$
200		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((tetrahidrofuran-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,93-8,82 (m, 2H), 8,33-8,20 (m, 2H),	549,2 $(M+H)^+$

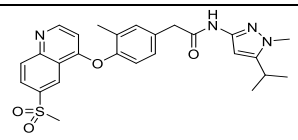
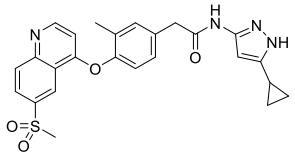
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	enantiómero 2 (tiempo de retención: 5,11 min; columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39-7,25 (m, 3H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,39 (dd, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, *J* = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 3,93-3,75 (m, 2H), 3,67-3,62 (m, 3H), 2,27-2,17 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
201	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,59 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-3-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,02-8,75 (m, 2H), 8,45-8,16 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,26-3,89 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,20-2,96 (m, 2H), 2,92-2,70 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	548,0 $(M+H)^+$
202	 enantiómero 2 (tiempo de retención:	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-3-ilsulfonil)quinolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,96-8,73 (m, 2H), 8,38-8,12 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s,	548,0 $(M+H)^+$

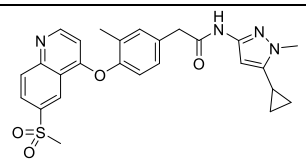
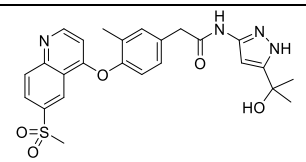
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	5,07 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	il)oxi)fenil)acetamida	1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,25-3,90 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,21-2,95 (m, 2H), 2,91-2,69 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,08-1,80 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
203		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((2-hidroxietil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,26-8,24 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,96 (t, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,79 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,67-3,59 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	523,1 $(M+H)^+$
204		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((2-metoxietil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetami	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,92-8,80 (m, 2H), 8,25-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46-7,24 (m, 4H), 6,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H),	537,1 $(M+H)^+$

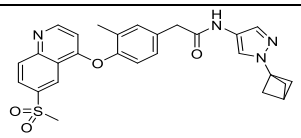
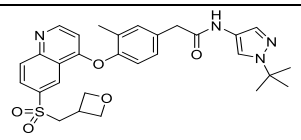
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		da	3,72-3,76 (m, 4H), 3,62 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
205		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((ciclopropilmetil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,29-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,45 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,01-0,85 (m, 1H), 0,52-0,42 (m, 2H), 0,13 (dt, *J* = 6,3, 4,5 Hz, 2H)	533,2 $(M+H)^+$
206		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(isopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,89-8,78 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,23-8,15 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,33-7,24 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (sept, *J* = 6,6	521,1 $(M+H)^+$

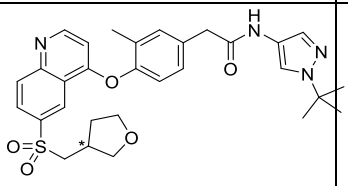
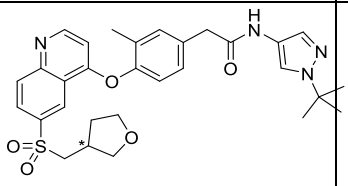
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 6,6 Hz, 6H)	
212		*N*-(1-isopropil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,51-4,39 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,37 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H)	477,0 $(M-H)^-$
213		*N*-(1-ciclobutil-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,43-7,39 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,44 (quint, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,50-2,30 (m, 4H), 2,14 (s, 3H), 1,85-1,65	491,1 $(M+H)^+$

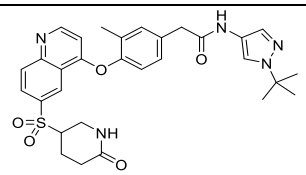
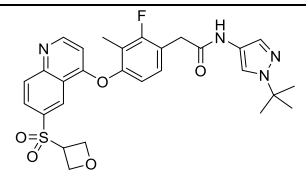
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(m, 2H)	
230		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)	507,1 $(M+H)^+$
231		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-(metil-d_3)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,28-8,26 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,31 (s, 9H)	510,2 $(M+H)^+$
232		*N*-(5-(*terc*-butil)-1-etil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quin	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,65 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,83	521,4 $(M+H)^+$

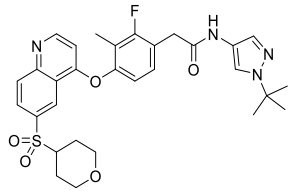
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		olin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 4,10 (c, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 1,31 (s, 9H)	
233		*N*-(5-isopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,60 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,24 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 3,66 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,97 (sept, *J* = 6,8 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,17 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H)	493,1 $(M+H)^+$
234		*N*-(5-ciclopropil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,54 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,28-	477,1 $(M+H)^+$

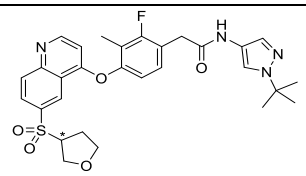
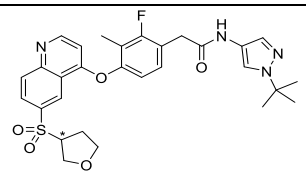
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	8,26 (m, 2H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,38 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,91-1,78 (m, 1H), 0,94-0,84 (m, 2H), 0,65 (dt, *J* = 5,1, 3,0 Hz, 2H)	
235		*N*-(5-ciclopropil-1-metil-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,59 (s, 1H), 8,90 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33-7,18 (m, 2H), 6,55 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,61 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,85 (ddd, *J* = 13,4, 8,4, 5,0 Hz, 1H), 0,99-0,89 (m, 2H), 0,62-0,53 (m, 2H)	491,1 $(M+H)^+$
236		*N*-(5-(2-hidroxipropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12,06 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,44-	495,1 $(M+H)^+$

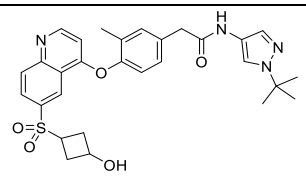
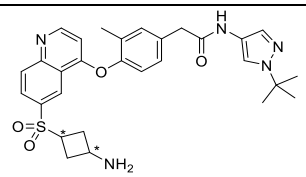
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	7,29 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 5,21 (s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,42 (s, 6H)	
239		*N*-(1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,19 (s, 6H), 2,14 (s, 3H)	503,1 $(M+H)^+$
240		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((oxetan-3-ilmetil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,93-8,73 (m, 2H), 8,34-8,14 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,36-7,22 (m, 2H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 4,57 (dd, *J* = 8,1, 6,0 Hz, 2H), 4,36 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H), 3,95 (d, *J* = 7,4 Hz,	549,1 $(M+H)^+$

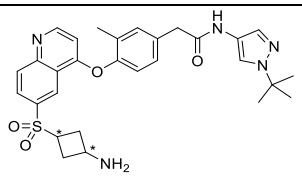
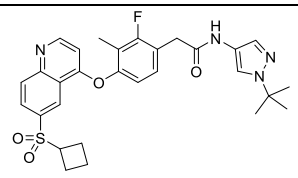
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2H), 3,62 (s, 2H), 3,41 (quint, *J* = 7,5 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
241	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 4,77 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,74-3,56 (m, 6H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 2H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)	563,2 $(M+H)^+$
242	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 6,07 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(((tetrahidrofuran-3-il)metil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* =	563,2 $(M+H)^+$

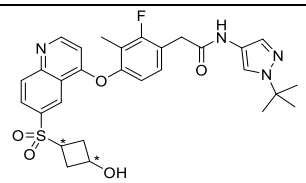
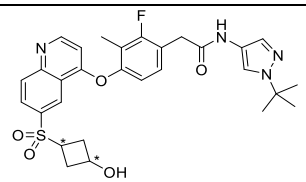
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,82 (dd, *J* = 8,6, 7,2 Hz, 1H), 3,73-3,57 (m, 6H), 2,55 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,10-1,97 (m, 1H), 1,70-1,57 (m, 1H), 1,49 (s, 9H)	
243		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((6-oxopiperidin-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,87-8,85 (m, 2H), 8,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,7, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,05-3,99 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,73 (dt, *J* = 4,2, 2,0 Hz, 1H), 2,27 (dt, *J* = 4,4, 2,0 Hz, 2H), 2,14 (s, 4H), 1,75 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	576,0 $(M+H)^+$
248		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(oxetan-3-ilsulfonil)quinolin-4-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,93-8,87 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H),	553,0 $(M+H)^+$

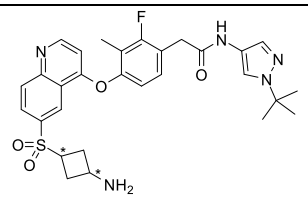
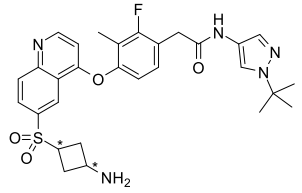
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,16-5,07 (m, 1H), 4,85-4,76 (m, 4H), 3,72 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
249		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,92 (dd, *J* = 11,4, 4,5 Hz, 2H), 3,78 (ddd, *J* = 11,9, 8,3, 3,8 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,35-3,25 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,2 Hz, 3H), 1,80 (d, *J* = 12,3 Hz, 2H), 1,64 (cd, *J* = 12,4, 4,8 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	581,1 $(M+H)^+$

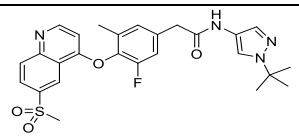
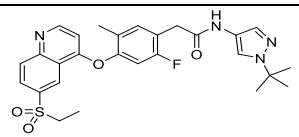
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
250	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,46 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,33-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,23-7,11 (m, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,69-3,61 (m, 1H), 2,28-2,16 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	567,0 $(M+H)^+$
251	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 1,92 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-((tetrahidrofuran-3-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,90-8,88 (m, 2H), 8,34-8,21 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,47-4,36 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 10,1, 4,6 Hz, 1H), 3,91-3,77 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,69-3,62 (m, 1H), 2,28-2,13 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	567,0 $(M+H)^+$

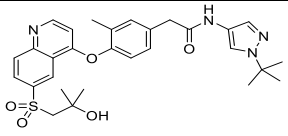
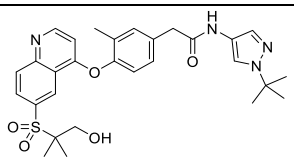
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
281		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((-3-hidroxiciclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,89-8,79 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,53 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,87-3,70 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,46-2,31 (m, 2H), 2,22 (c, *J* = 10,1 Hz, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	549,1 $(M+H)^+$
282	 diastereómero 1 (tiempo de retención: 3,43 min; columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de	2-(4-((6-((-3-aminociclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,88-8,80 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,57-3,54	548,2 $(M+H)^+$

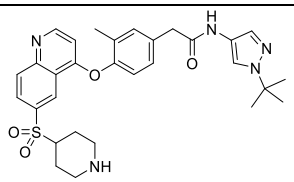
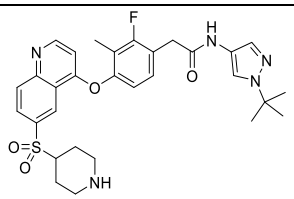
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	onda: 254 nm)		(m, 1H), 2,59 (ddt, *J* = 10,8, 8,0, 4,4 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
283	 diastereómero 2 (tiempo de retención: 4,45 min; columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-((6-((-3-aminociclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,87-8,78 (m, 2H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,23-3,20 (m, 1H), 2,32 (cd, *J* = 7,3, 2,6 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 2,06 (cd, *J* = 9,2, 2,7 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	548,2 $(M+H)^+$
284		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclobutilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,48-7,43 (m, 1H),	551,2 $(M+H)^+$

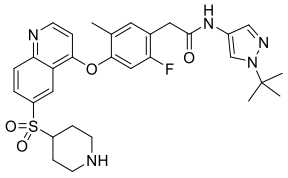
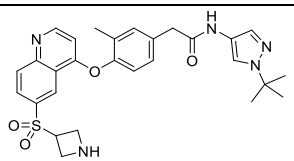
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,38-4,26 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,48-2,35 (m, 2H), 2,21-2,12 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
285	 diastereómero 1 (tiempo de retención: 4,23 min; columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((-3-hidroxiciclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,53 (s, 1H), 4,00 (s, 1H), 3,88-3,74 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,44-2,31 (m, 2H), 2,27-2,14 (m, 2H), 2,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	567,0 $(M+H)^+$
286		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((-3-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,92-8,75 (m, 2H), 8,32-8,15 (m, 2H),	567,0 $(M+H)^+$

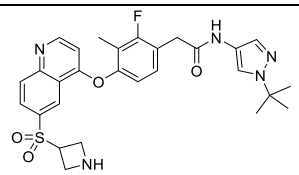
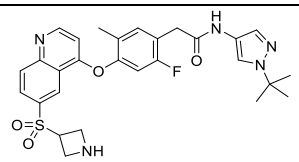
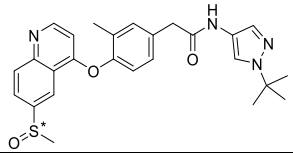
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	diastereómero 2 (tiempo de retención: 5,15 min; columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	hidroxiciclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	7,95 (s, 1H), 7,50-7,32 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 5,48 (s a, 1H), 4,39-4,29 (m, 1H), 4,22-4,13 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,32-2,20 (m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
287	 diastereómero 1 (tiempo de retención: 2,14 min; columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-((6-((-3-aminociclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,90-8,83 (m, 2H), 8,31-8,19 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,27-4,09 (m, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,57 (quint, *J* = 7,4 Hz, 1H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,09-2,01 (m, 5H), 1,49 (s, 9H)	566,6 $(M+H)^+$
288	 diastereómero 2 (tiempo de retención:	2-(4-((6-((-3-aminociclobutil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),	566,6 $(M+H)^+$

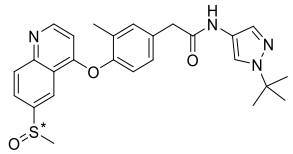
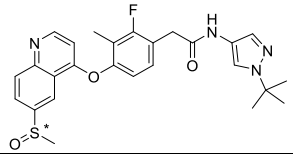
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	2,68 min; columna: CHIRALPAK IE-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	pirazol-4-il)acetamida	8,16 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,91 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,15 (c, *J* = 9,5 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
299		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-fluoro-5-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,93 (dd, *J* = 1,8, 1,0 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,24 (s, 1H), 6,66 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,20 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	511,1 $(M+H)^+$
306		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,93-8,83 (m, 2H), 8,34-8,15 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69	525,2 $(M+H)^+$

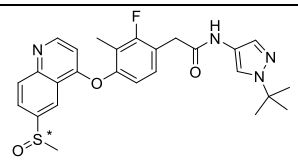
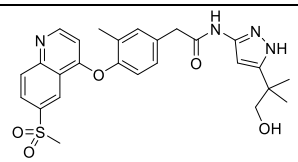
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 2H), 3,49 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H)	
309		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24-8,22 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H), 7,36-7,29 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,32 (s, 6H)	551,2 $(M+H)^+$
310		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,88-8,79 (m, 2H), 8,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,11 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H), 3,64-3,57 (m, 4H), 2,10 (s, 3H),	551,2 $(M+H)^+$

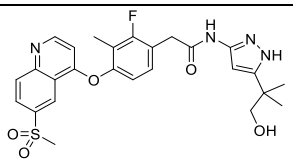
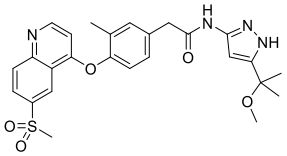
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1,49 (s, 9H), 1,28 (s, 6H)	
311		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperidin-4-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,89-8,78 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,37-7,21 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,97 (d, *J* = 12,4 Hz, 2H), 2,41 (m, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,79 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,48-1,40 (m, 2H)	562,2 $(M+H)^+$
312		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(piperidin-4-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,59-3,48 (m, 1H), 3,04-2,96 (m, 2H), 2,44	580,1 $(M+H)^+$

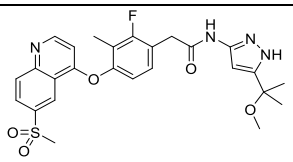
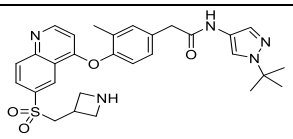
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(m, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,81 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,49-1,43 (m, 11H)	
313		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piperidin-4-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,52 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,80 (d, *J* = 11,9 Hz, 2H), 1,50-1,35 (m, 11H)	580,1 $(M+H)^+$
314		2-(4-((6-(azetidin-3-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,88-8,84 (m, 2H), 8,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (s, 1H), 7,32 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,72 (t, *J* = 7,3 Hz,	534,1 $(M+H)^+$

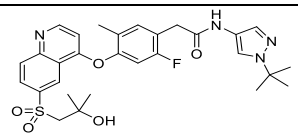
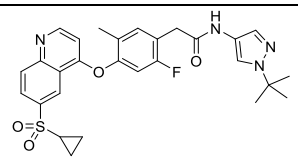
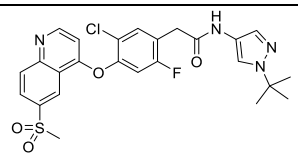
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 3,83 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H), 3,58 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
315		2-(4-((6-(azetidin-3-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,95-8,82 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,73-3,71 (m, 3H), 3,51 (s, 4H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	552,2 $(M+H)^+$
316		2-(4-((6-(azetidin-3-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,93-8,82 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,21 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,41 (m, 2H), 7,31 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,73 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,30-3,26 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	574,1 $(M+Na)^+$
321		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz,	477,2 $(M+H)^+$

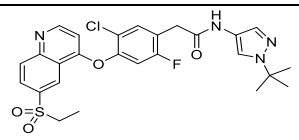
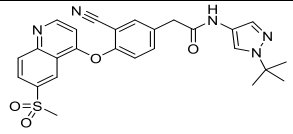
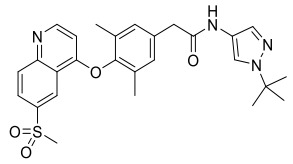
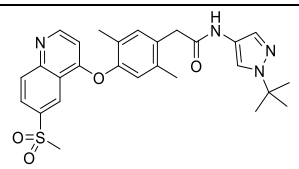
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	enantiómero 1 (tiempo de retención: 5,93 min; columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
322	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 7,83 min; columna: CHIRALPAK IC-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,89 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	477,2 $(M+H)^+$
323		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz,	495,1 $(M+H)^+$

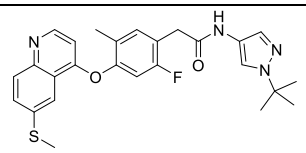
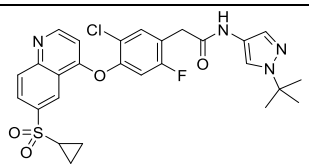
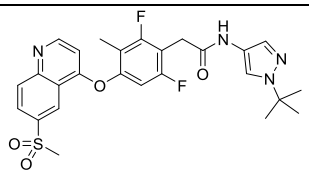
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	enantiómero 1 (tiempo de retención: 3,64 min; columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 15 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	4-((6-(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
324	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 4,86 min; columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 15 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfinil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	495,1 $(M+H)^+$
328		*N*-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,96 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,91 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H),	509,2 $(M+H)^+$

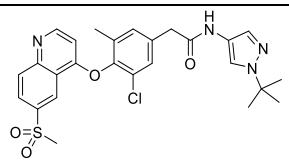
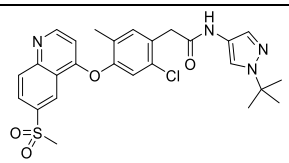
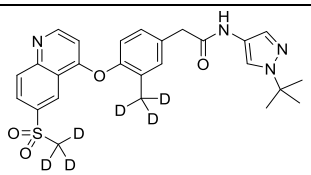
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,29-8,27 (m, 2H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 4,81 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,18 (s, 6H)	
329		2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(5-(1-hidroxi-2-metilpropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11,97 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,95-8,83 (m, 2H), 8,30-8,28 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,81 (s, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,19 (s, 6H)	527,1 $(M+H)^+$
330		*N*-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)-2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,29 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 1,9, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,22 (m, 2H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H),	509,2 $(M+H)^+$

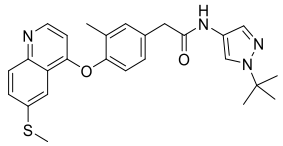
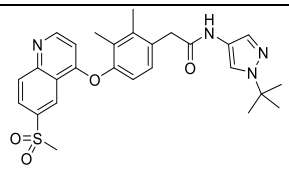
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,34 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,44 (s, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,45 (s, 6H)	
331		2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(5-(2-metoxipropan-2-il)-1*H*-pirazol-3-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,28 (s, 1H), 10,68 (s, 1H), 8,91 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,32-8,26 (m, 2H), 7,40 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,43 (s, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 1,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 6H)	527,2 $(M+H)^+$
332		2-(4-((6-((azetidin-3-ilmetil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,38-10,30 (m, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,22 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H),	548,1 $(M+H)^+$

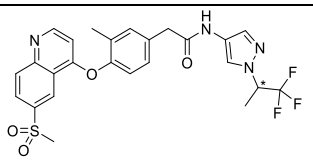
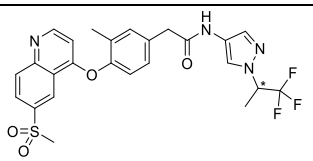
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,01-3,91 (m, 4H), 3,81 (t, *J* = 8,9 Hz, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,15 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
415		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((2-hidroxi-2-metilpropil)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		569,1 $(M+H)^+$
416		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(ciclopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		537,2 $(M+H)^+$
429		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,26 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,95-8,86 (m, 2H), 8,32-8,30 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,65 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	531,0 $(M+H)^+$

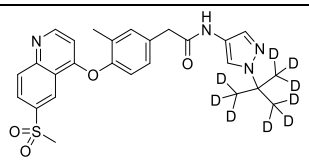
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
430		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-4-((6-(etilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida		545,0 $(M+H)^+$
432		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-ciano-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		504,1 $(M+H)^+$
445		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3,5-dimetil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6): δ 10,19 (s, 1H), 8,95 (dd, *J* = 2,0, 0,9 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,34-8,21 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,21 (s, 2H), 6,45 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	505,1 $(M-H)^-$
446		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,5-dimetil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d6): δ 10,15 (s, 1H), 8,93-8,88 (m, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,23 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,31 (s, 1H),	505,1 $(M-H)^-$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,10 (s, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,64 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
459		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(metiltio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		479,1 $(M+H)^+$
464		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-4-((6-(ciclopropilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,35-8,25 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,82 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,67 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,09 (tt, *J* = 7,9, 4,8 Hz, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,25-1,20 (m, 2H), 1,15-1,00 (m, 2H)	557,0 $(M+H)^+$
472		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluoro-3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,95-8,87 (m, 2H), 8,33-8,29 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, *J* =	529,1 $(M+H)^+$

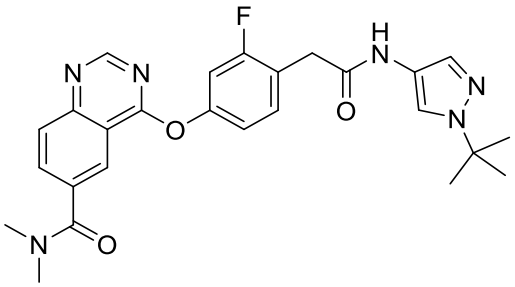
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	9,6 Hz, 1H), 6,74 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,45 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
473		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-cloro-5-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,32-8,30 (m, 2H), 7,97 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	527,3 $(M+H)^+$
474		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-cloro-5-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,93-8,87 (m, 2H), 8,35-8,25 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,52-7,47 (m, 3H), 6,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,80 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	527,2 $(M+H)^+$
485		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-(metil-d_3)-4-((6-((metil-d_3)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,91 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 7,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,40	497,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	
486		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(metiltio)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,03 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,96-7,93 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	461,1 $(M+H)^+$
518		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,3-dimetil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,17 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31-8,28 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,10 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,51 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,39 (s, 3H), 2,29	507,1 $(M+H)^+$

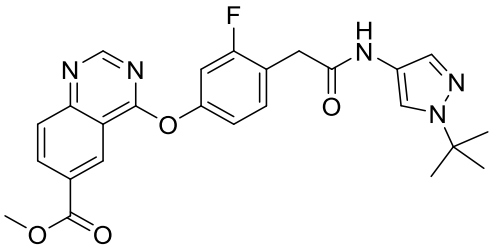
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
594	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,63 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,95-8,90 (m, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)	533,1 $(M+H)^+$
595	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,42 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 10 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(1-(1,1,1-trifluoropropan-2-il)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,36 (s, 1H), 8,95-8,90 (m, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,33-8,23 (m, 2H), 8,12 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,41 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 1,64 (d, *J* = 7,1 Hz, 3H)	533,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
597		2-(3-metil-4-((6-(metilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)-*N*-(1-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,92 (dd, *J* = 1,8, 0,9 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32-8,25 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 3,40 (s, 3H), 2,14 (s, 3H)	502,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 36: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)-*N*,*N*-dimetilquinazolin-6-carboxamida (Compuesto 26); Preparado de acuerdo con el Esquema general 10



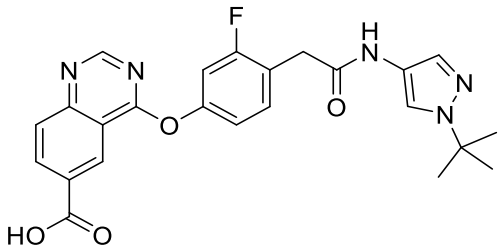
Parte I: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinazolin-6-carboxilato de metilo



Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (400 mg, 1,37 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarse como se describe en la Parte II del Ejemplo 9), 4-cloroquinazolin-6-carboxilato de metilo (306 mg, 1,37 mmol, 1,00 eq, disponible en el mercado) y DMAP (252 mg, 2,06 mmol, 1,50 eq) en clorobenceno (4 ml) se calentó hasta 150 °C durante 3 h.

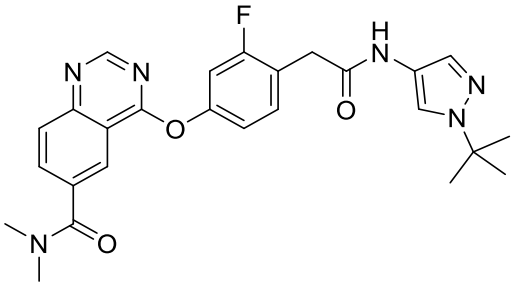
Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 10:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (211 mg, 31 %).

Parte II: Síntesis de ácido 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinazolin-6-carboxílico



Se añadió una solución de hidróxido de litio (15,1 mg, 0,628 mmol, 2,00 eq) en agua (0,3 ml) a una solución de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinazolin-6-carboxilato (150 mg, 0,314 mmol, 1,00 eq) en THF (3 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (58 mg, 39 %).

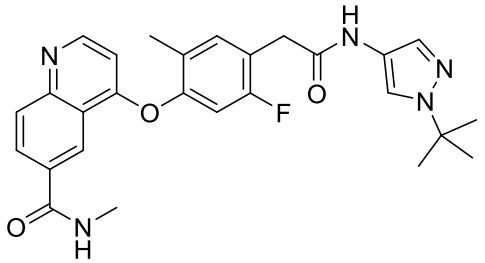
Parte III: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)-*N*,*N*-dimetilquinazolin-6-carboxamida (Compuesto 26)



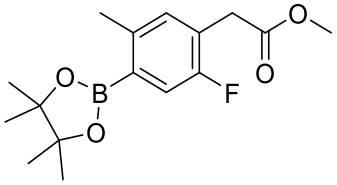
Se añadieron dimetilamina (35,0 mg, 0,776 mmol, 1,20 eq), HATU (295 mg, 0,776 mmol, 1,20 eq) y DIPEA (251 mg, 1,94 mmol, 3,00 eq) a una solución de ácido 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinazolin-6-carboxílico (300 mg, 0,647 mmol, 1,00 eq) en DMF (3 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, se añadió agua (15 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (6 x 5 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 35-65 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (80,5 mg, 25 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{28}FN_6O_3$ $(M+H)^+$:

491,2, encontrado: 491,3. RMN de ^{1}H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,36 (t, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08-8,04 (m, 2H), 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,50 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,36 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, J = 8,4, 2,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 37: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida (Compuesto 360); Preparado de acuerdo con el Esquema general 6

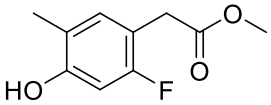


Parte I: Síntesis de 2-(2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)fenil)acetato de metilo



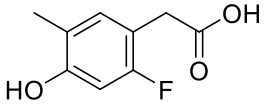
Una solución de 2-(4-bromo-2-fluoro-5-metilfenil)acetato de metilo (26,0 g, 99,6 mmol, 1,00 eq), bis(pinacolato)diboro (50,6 g, 199 mmol, 2,00 eq), acetato de potasio (29,3 g, 299 mmol, 3,00 eq) y Pd(dppf)Cl_2 (3,64 g, 4,98 mmol, 0,05 eq) en 1,4-dioxano (208 ml) se calentó hasta 130 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla de reacción se usó en la siguiente reacción sin ninguna purificación.

Parte II: Síntesis de 2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acetato de metilo



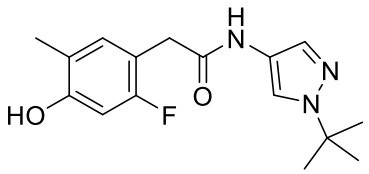
Se añadieron gota a gota una solución de peróxido de hidrógeno en agua (30 %, 52 ml, 2,23 mol, 23,0 eq) a la solución de 2-(2-fluoro-5-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan)-2-il)fenil)acetato de metilo (99,6 mmol, 1,00 eq) en 1,4-dioxano (208 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La reacción se detuvo mediante la adición de una solución acuosa saturada de tiosulfato de sodio. Se añadió EtOAc (500 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 150 ml) y se secó sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 97:3). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite amarillo (30 g).

Parte III: Síntesis de ácido 2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acético



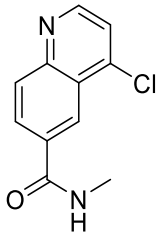
Se añadió una solución de hidróxido de litio (7,27 g, 303 mmol, 2,00 eq) en agua (150 ml) a una solución de 2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acetato de metilo (30,0 g, 152 mmol, 1,00 eq) en THF (150 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El pH de la solución se ajustó a 2 mediante la adición de una solución de ácido cítrico y el producto se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con agua (2 x 200 ml), se secó sobre Na_2SO_4, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (20 g), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acetamida



Se añadió PyBOP (10,2 g, 19,5 mmol, 1,50 eq) a una solución de ácido 2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acético (2,40 g, 13,0 mmol, 1,00 eq), 1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-amina (2,00 g, 14,3 mmol, 1,10 eq) y DIPEA (8,42 g, 65,2 mmol, 5,00 eq) en DMF (25 ml) a 0 °C. Posteriormente, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió EtOAc (200 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml). El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 30-70 % de B en 20 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanco (1,94 g, 53 % en 4 etapas).

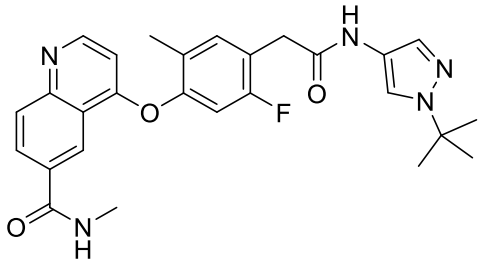
Parte V: Síntesis de 4-cloro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida



Se añadió 4-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo (1,50 g, 6,77 mmol, 1,00 eq) a una solución de metilamina en EtOH (33 % en peso, 30 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A:

agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 20 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (900 mg, 60 %).

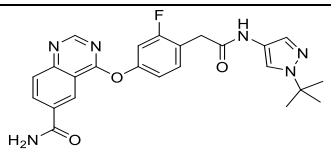
Parte VI: Síntesis de 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida (Compuesto 360)

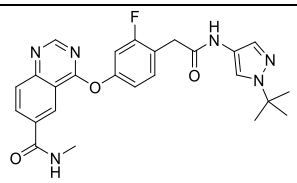
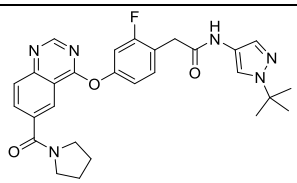


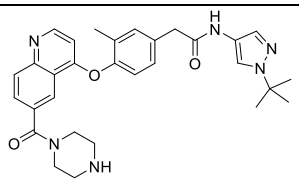
Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (150 mg, 0,489 mmol, 1,00 eq), 4-cloro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida (108 mg, 0,489 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (319 mg, 0,978 mmol, 2,00 eq), CuI (37,3 mg, 0,196 mmol, 0,40 eq), and *N*,*N*-dimetilglicina (30,3 mg, 0,293 mmol, 0,60 eq) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se calentó hasta 90 °C durante 6 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: XSelect CSH Fluoro Phenyl; 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; separación isocrática con 36 % de B durante 13 min; longitud de onda: 220 nm, Tr1: 11 min)). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (70 mg, 29 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{27}H_{29}FN_5O_3$ $(M+H)^+$: 490,2, encontrado: 490,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,27 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,54 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,87 (d, J = 4,5 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

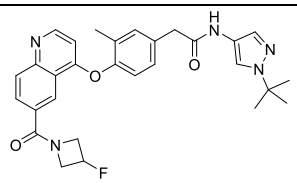
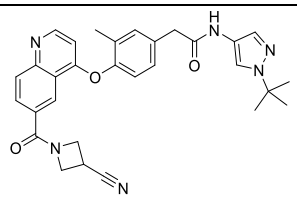
Ejemplo 38: Preparación de compuestos de amida adicionales

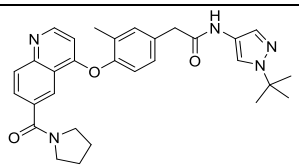
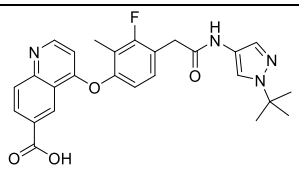
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 36 y 37, y la descripción detallada.

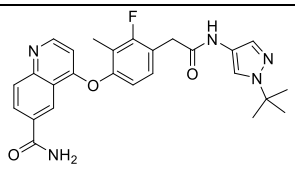
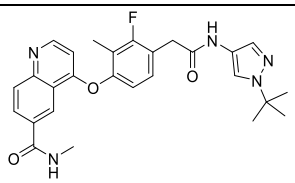
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
24		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinazolin-6-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,55-8,37 (m, 2H), 8,12-8,01	463,2 $(M+H)^+$

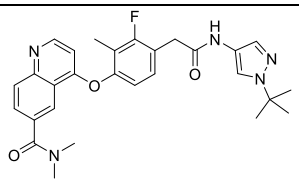
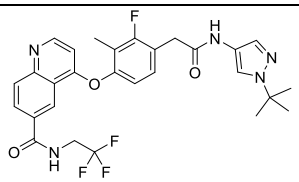
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		carboxamida	(m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,51-7,46 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 1,49 (s, 9H)	
25		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)-*N*-metilquinazolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,92 (d, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,45 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,51 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	477,2 $(M+H)^+$
27		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(pirrolidin-1-carbonil)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,6	517,3 $(M+H)^+$

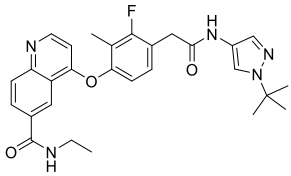
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,49 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,54 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H), 3,47 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 1,95-1,79 (m, 4H), 1,49 (s, 9H)	
207		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperazin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,2, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,60 (s, 4H), 3,34 (s, 2H), 2,82-2,62 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	527,1 $(M+H)^+$

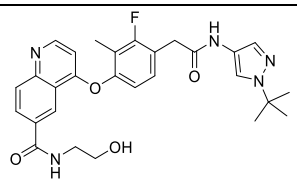
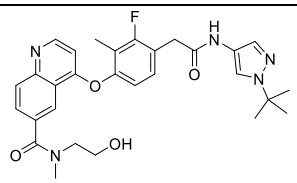
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
208		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,11-7,99 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,68-5,26 (m, 1H), 4,68-4,39 (m, 3H), 4,26-4,11 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	516,1 $(M+H)^+$
209		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3-cianoazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,19-8,06 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 4,72-4,54 (m, 2H), 4,48-4,21 (m, 2H),	523,1 $(M+H)^+$

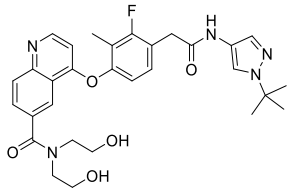
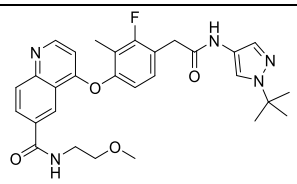
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3,95-3,83 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
210		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,00-7,90 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,47 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 3,57-3,46 (m, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,87 (dc, *J* = 12,8, 6,6 Hz, 4H), 1,49 (s, 9H)	512,1 $(M+H)^+$
333		ácido 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*(pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxílico	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 8,4	477,0 $(M+H)^+$

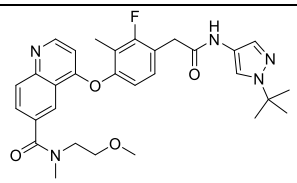
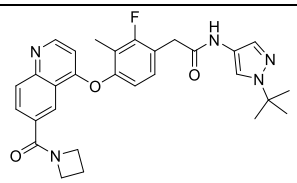
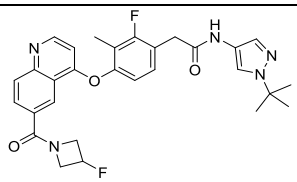
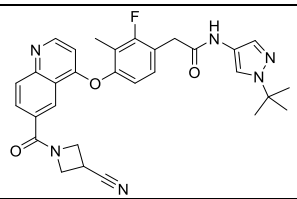
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
334		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	476,0 $(M+H)^+$
335		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95	490,0 $(M+H)^+$

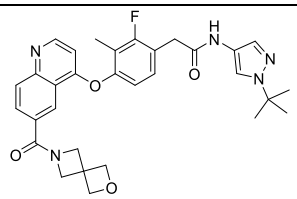
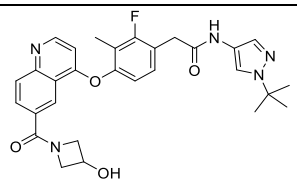
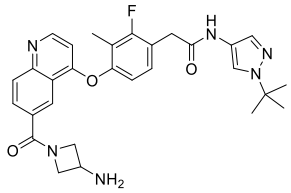
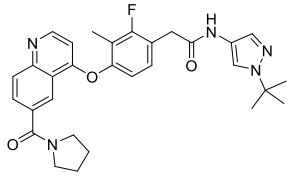
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,38 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,19-7,08 (m, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
336		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*,*N*-dimetilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,86 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	504,2 $(M+H)^+$
337		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2,2,2-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,51 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H), 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H),	558,0 $(M+H)^+$

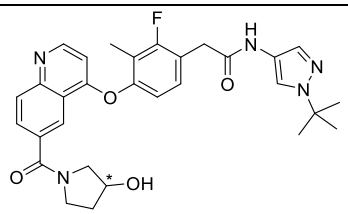
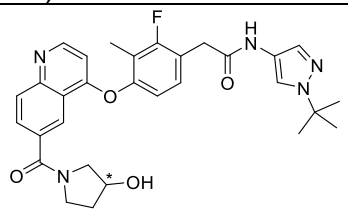
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		trifluoroetil)quinolin-6-carboxamida	8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,14 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,28-4,10 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H)	
338		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-etilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,94-8,83 (m, 2H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,39 (c, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,18 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H)	504,0 $(M+H)^+$

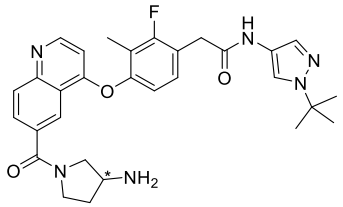
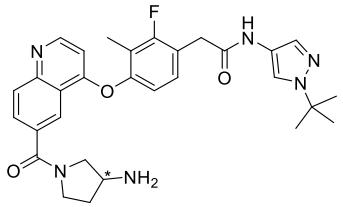
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
339		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-hidroxietil)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 10,6 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,13 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,92-4,83 (m, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,60-3,52 (m, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	520,1 $(M+H)^+$
340		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,84 (dt, *J* = 8,2, 4,0 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 3,60-3,52	532,2 $(M-H)^-$

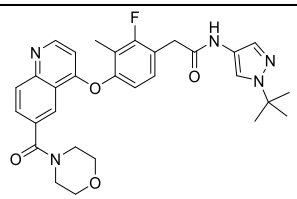
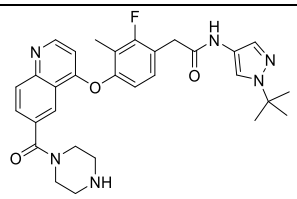
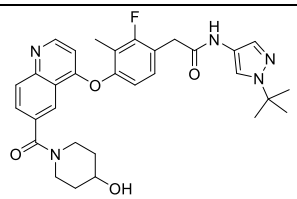
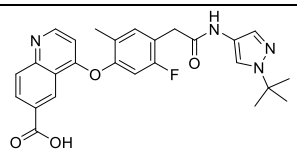
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,06 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
341		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*,*N*-bis(2-hidroxietil)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,84 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,87-4,79 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,68-3,38 (m, 8H), 2,06 (d, *J* = 1,8 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	564,1 $(M+H)^+$
342		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-metoxietil)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,98-8,90 (m, 2H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,13	534,1 $(M+H)^+$

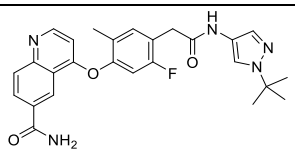
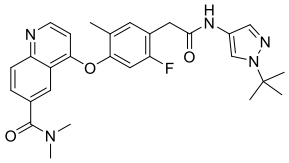
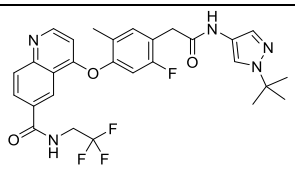
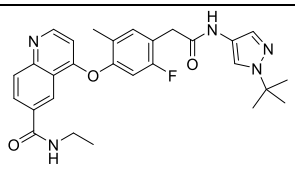
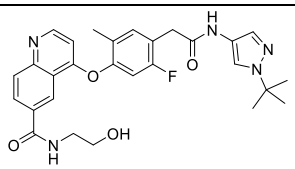
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,53 (s, 4H), 3,31 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
343		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida		548,1 $(M+H)^+$
344		2-(4-((6-(azetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		516,1 $(M+H)^+$
345		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida		534,0 $(M+H)^+$
346		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3-cianoazetidin-1-		541,1 $(M+H)^+$

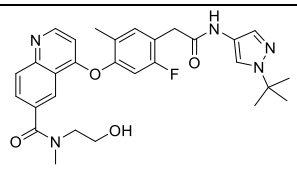
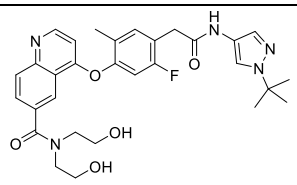
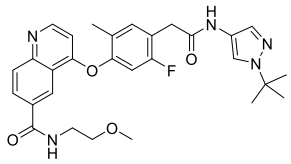
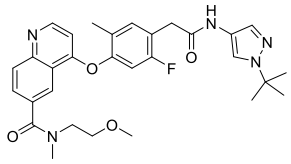
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		
347		2-(4-((6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		558,1 $(M+H)^+$
348		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida		532,0 $(M+H)^+$
349		2-(4-((6-(3-aminoazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		531,1 $(M+H)^+$
350		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(pirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-		530,1 $(M+H)^+$

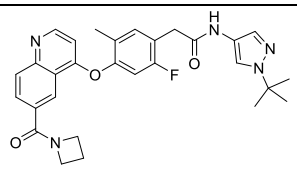
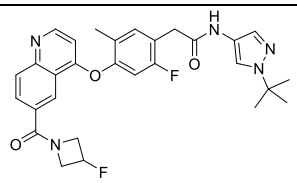
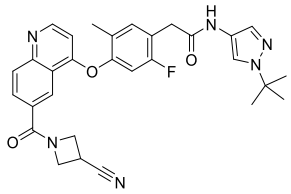
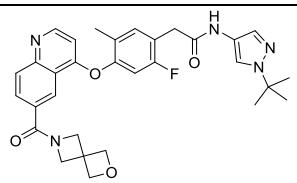
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida		
351	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,42 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida		546,0 $(M+H)^+$
352	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 2,89 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida		546,0 $(M+H)^+$

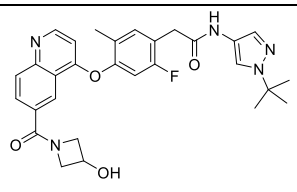
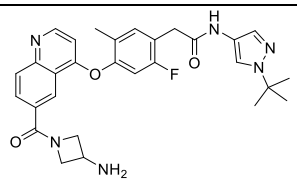
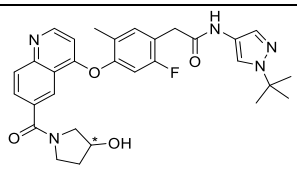
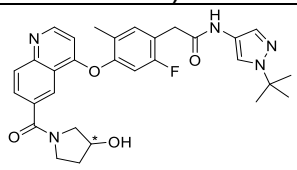
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
353	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,90 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-((6-(3-aminopirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		545,0 $(M+H)^+$
354	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 3,69 min; columna: CHIRALPAK IF-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: MeOH/DCM (1:1), separación isocrática con 30 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-((6-(3-aminopirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		567,2 $(M+Na)^+$

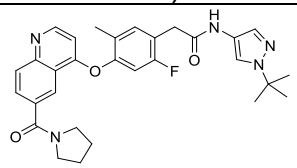
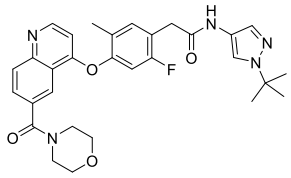
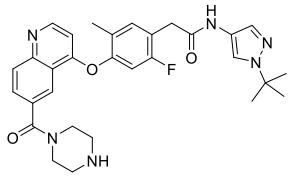
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
355		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(morfolin-4-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		546,1 $(M+H)^+$
356		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(piperazin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		545,1 $(M+H)^+$
357		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida		560,1 $(M+H)^+$
358		ácido 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*(pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxílico		477,0 $(M+H)^+$

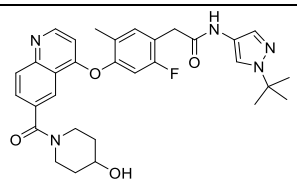
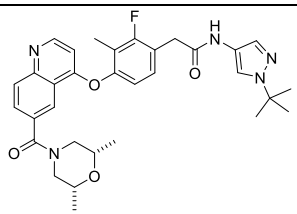
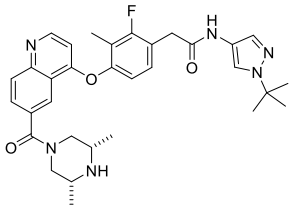
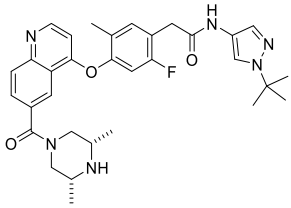
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
359		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida		476,2 $(M+H)^+$
361		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*,*N*-dimetilquinolin-6-carboxamida		504,1 $(M+H)^+$
362		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2,2,2-trifluoroetil)quinolin-6-carboxamida		558,1 $(M+H)^+$
363		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-etilquinolin-6-carboxamida		504,1 $(M+H)^+$
364		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-		520,1 $(M+H)^+$

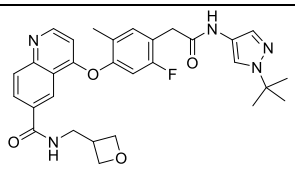
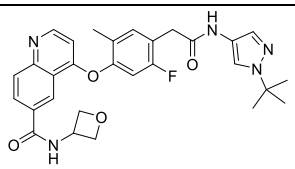
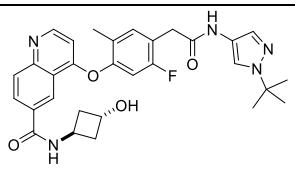
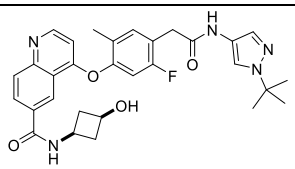
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		hidroxietil)quinolin-6-carboxamida		
365		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida		534,1 $(M+H)^+$
366		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*,*N*-bis(2-hidroxietil)quinolin-6-carboxamida		564,1 $(M+H)^+$
367		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-metoxietil)quinolin-6-carboxamida		534,1 $(M+H)^+$
368		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida		548,1 $(M+H)^+$

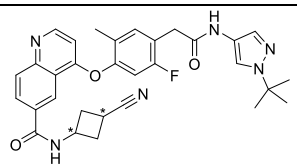
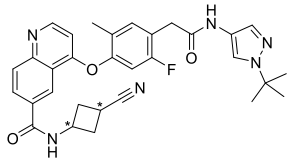
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
369		2-(4-((6-(azetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		516,1 $(M+H)^+$
370		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-fluoroazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		534,1 $(M+H)^+$
371		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(3-cianoazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		541,1 $(M+H)^+$
372		2-(4-((6-(2-oxa-6-azaspiro[3.3]heptan-6-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		558,1 $(M+H)^+$

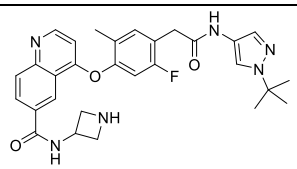
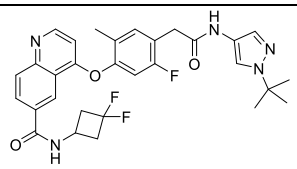
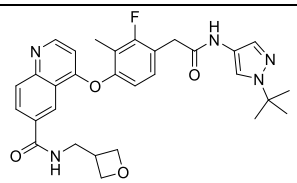
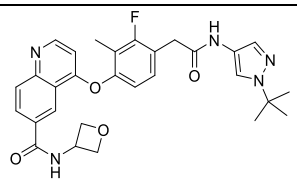
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
373		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxiazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		532,2 $(M+H)^+$
374		2-(4-((6-(3-aminoazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		531,2 $(M+H)^+$
375	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 1,59 min; columna: Enantiocel C9-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (DEA al 0,1 %), separación isocrática con 35 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxipirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		546,2 $(M+H)^+$
376	 enantiómero 2	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxipirrolidin-1-		546,2 $(M+H)^+$

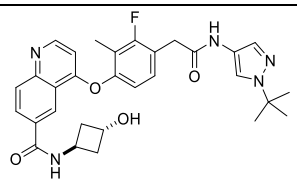
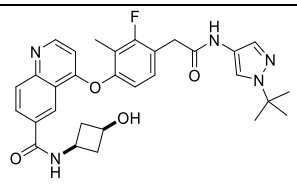
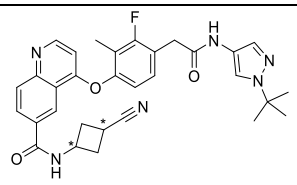
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	(tiempo de retención: 2,03 min; columna: Enantiocel C9-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: CO_2 supercrítico, fase móvil B: MeOH (DEA al 0,1 %), separación isocrática con 35 % de B, caudal: 4,0 ml/min, longitud de onda: 220 nm)	carbonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		
377		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(pirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		530,1 $(M+H)^+$
378		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(morfolin-4-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		546,1 $(M+H)^+$
379		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piperazin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		545,2 $(M+H)^+$

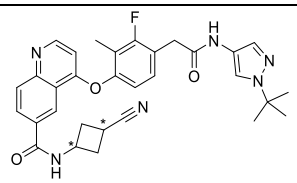
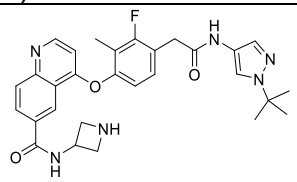
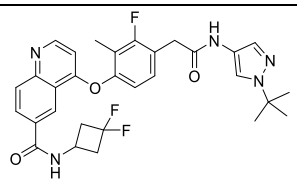
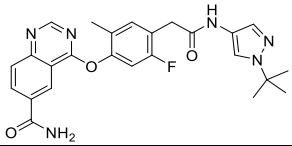
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
380		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(4-hidroxipiperidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		560,2 $(M+H)^+$
384		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolin-4-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		574,1 $(M+H)^+$
385		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		573,1 $(M+H)^+$
388		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-		573,1 $(M+H)^+$

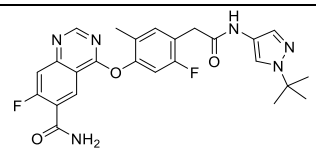
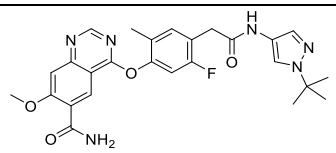
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		
391		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(oxetan-3-ilmetil)quinolin-6-carboxamida		546,1 $(M+H)^+$
392		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(oxetan-3-il)quinolin-6-carboxamida		532,1 $(M+H)^+$
393		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)quinolin-6-carboxamida		546,2 $(M+H)^+$
394		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-		546,2 $(M+H)^+$

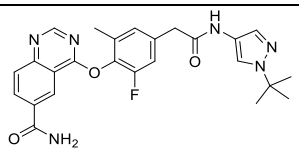
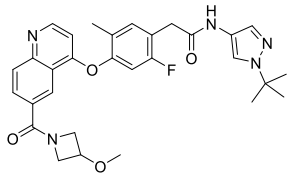
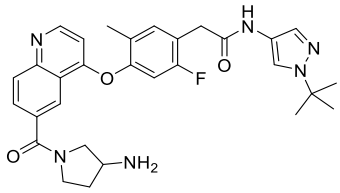
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		hidroxiciclobutil)quinolin-6-carboxamida		
395	 diastereómero 2 (tiempo de retención: 2,41 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(-3-cianociclobutil)quinolin-6-carboxamida		555,2 $(M+H)^+$
396	 diastereómero 1 (tiempo de retención: 1,60 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(-3-cianociclobutil)quinolin-6-carboxamida		555,2 $(M+H)^+$

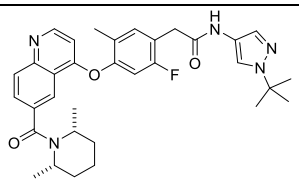
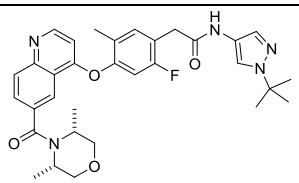
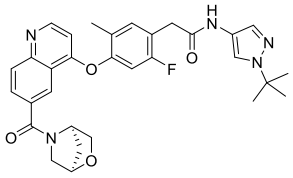
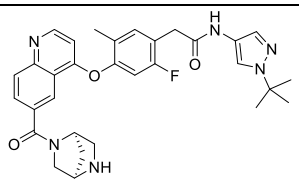
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
397		*N*-(azetidin-3-il)-4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida		531,1 $(M+H)^+$
398		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(3,3-difluorociclobutil)quinolin-6-carboxamida		566,1 $(M+H)^+$
399		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(oxetan-3-ilmetil)quinolin-6-carboxamida		546,1 $(M+H)^+$
400		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(oxetan-3-il)quinolin-6-carboxamida		532,1 $(M+H)^+$

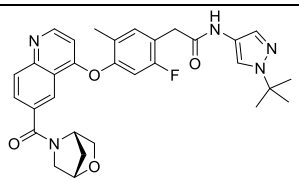
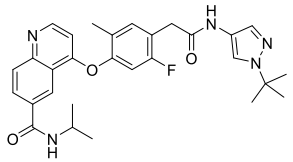
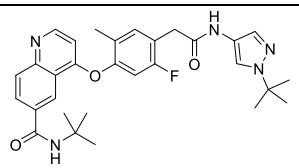
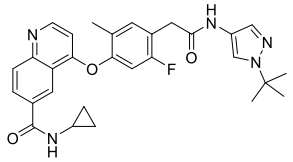
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
401		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-((1*r*,3*r*)-3-hidroxiciclobutil)quinolin-6-carboxamida		546,1 $(M+H)^+$
402		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-((1*s*,3*s*)-3-hidroxiciclobutil)quinolin-6-carboxamida		546,1 $(M+H)^+$
403	 diastereómero 1 (tiempo de retención: 1,77 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(-3-cianociclobutil)quinolin-6-carboxamida		555,1 $(M+H)^+$

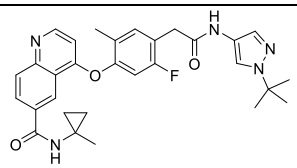
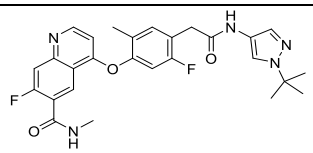
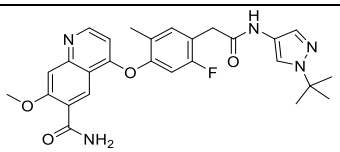
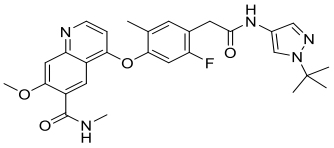
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
404	 diastereómero 2 (tiempo de retención: 2,66 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(-3-cianociclobutil)quinolin-6-carboxamida		555,2 $(M+H)^+$
405		*N*-(azetidin-3-il)-4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida		531,2 $(M+H)^+$
406		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(3,3-difluorociclobutil) quinolin-6-carboxamida		566,0 $(M+H)^+$
434		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-	(300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,24 (s, 1H),	477,2 $(M+H)^+$

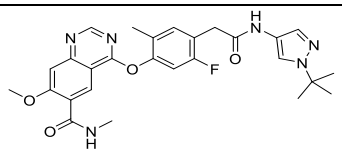
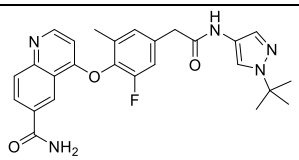
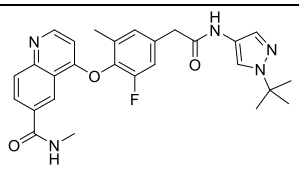
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinazolina-6-carboxamida	8,96 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,49-8,45 (m, 2H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
438		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-fluoroquinazolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,24 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,97-7,86 (m, 3H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	495,1 $(M+H)^+$
439		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-metoxiquinozolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6): δ 10,23 (s, 1H), 8,69-8,66 (m, 2H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86-7,80 (m, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,4 Hz,	507,2 $(M+H)^+$

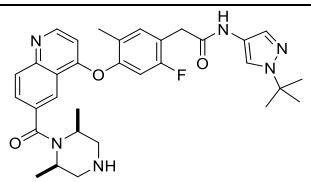
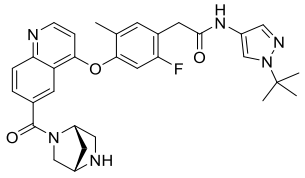
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 7,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
447		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)quinazolina-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6): δ 10,25 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,51 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,22 (dd, *J* = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	477,1 $(M+H)^+$
448		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-metoxiazetidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida		546,2 $(M+H)^+$
449		2-(4-((6-(3-aminopirrolidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-		545,1 $(M+H)^+$

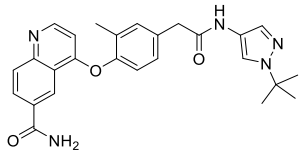
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		pirazol-4-il)acetamida		
450		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((2*S*,6*R*)-2,6-dimetilpiperidin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		572,4 $(M+H)^+$
451		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((3*S*,5*R*)-3,5-dimetilmorfolin-4-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		574,2 $(M+H)^+$
452		2-(4-((6-((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		558,2 $(M+H)^+$
453		2-(4-((6-((1*R*,4*R*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-		557,2 $(M+H)^+$

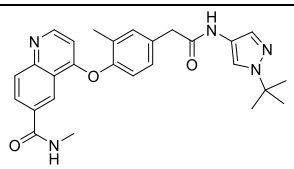
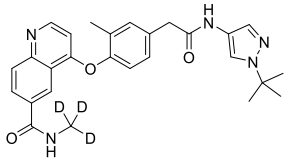
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		
454		2-(4-((6-((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		558,2 $(M+H)^+$
455		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-isopropilquinolin-6-carboxamida		518,2 $(M+H)^+$
456		N-(*terc*-butil)-4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida		532,2 $(M+H)^+$
457		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-		516,4 $(M+H)^+$

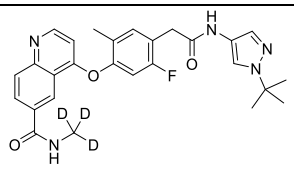
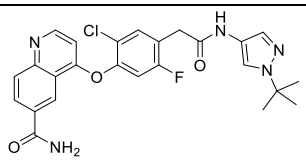
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		ciclopropilquinolin-6-carboxamida		
458		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxamida		530,0 $(M+H)^+$
435		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-fluoro-*N*-metilquinolin-6-carboxamida		508,3 $(M+H)^+$
436		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-metoxiquinolin-6-carboxamida		506,0 $(M+H)^+$
437		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-metoxi-*N*-metilquinolin-6-carboxamida		520,1 $(M+H)^+$

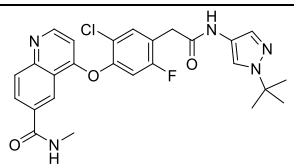
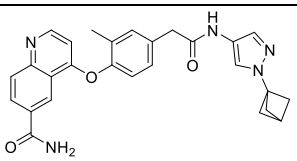
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
440		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-7-metoxi-*N*-metilquinazolin-6-carboxamida		521,2 $(M+H)^+$
468		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,96 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,29 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 6,53 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,19 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	476,2 $(M+H)^+$
469		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-fluoro-6-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,92 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,84 (c, J = 4,5 Hz, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 2,1 Hz,	490,1 $(M+H)^+$

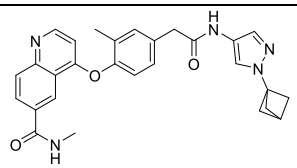
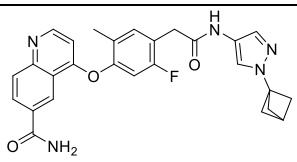
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 8,11 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,30 (dd, *J* = 11,1, 2,0 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,53 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	
470		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilpiperazin-1-carbonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (dd, *J* = 8,6, 1,9 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,09 (s, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,75 (s, 4H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,30 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H)	573,3 $(M+H)^+$
471		2-(4-((6-((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptano-2-carbonil)quinolin-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,53 (s,	557,1 $(M+H)^+$

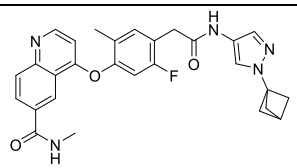
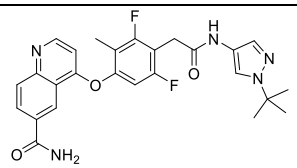
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	1H), 8,11 (t, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,97-7,91 (m, 2H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,64-6,52 (m, 1H), 4,83 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 3,69 (s, 2H), 3,69-3,45 (m, 2H), 3,40-3,25 (m, 1H), 3,19-3,06 (m, 1H), 2,11 (s, 3H), 1,96-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
487		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*h*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 6,6 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	458,2 $(M+H)^+$

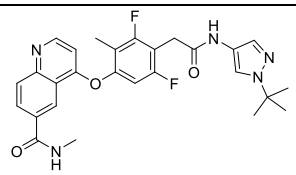
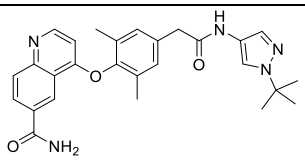
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
488		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 1,8, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 3,7, 1,8 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	472,2 $(M+H)^+$
491		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 6,9 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,22 (d, *J*	475,2 $(M+H)^+$

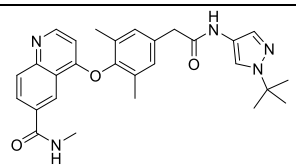
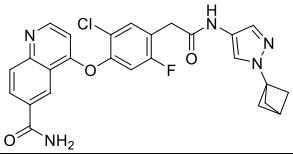
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			= 8,1 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
492		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,53-7,40 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	493,2 $(M+H)^+$
497		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,67-7,57 (m,	496,1 $(M+H)^+$

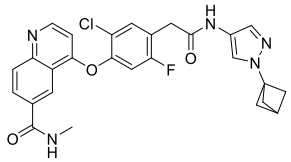
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2H), 7,47 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,50 (s, 9H)	
498		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,90-8,83 (m, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,15-8,09 (m, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	510,1 $(M+H)^+$
499		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,3	468,1 $(M+H)^+$

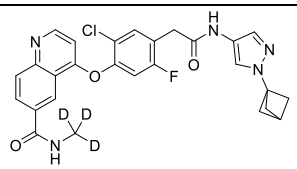
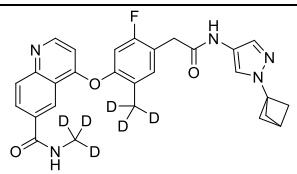
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (s, 3H)	
500		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (s, 3H)	482,2 $(M+H)^+$
501		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,96-8,91 (m, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s,	486,1 $(M+H)^+$

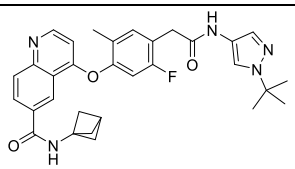
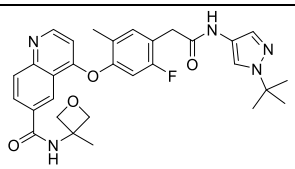
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	1H), 8,32-8,25 (m, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,47-7,44 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,11 (s, 3H)	
502		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,11 (s, 3H)	500,1 $(M+H)^+$
503		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0	494,1 $(M+H)^+$

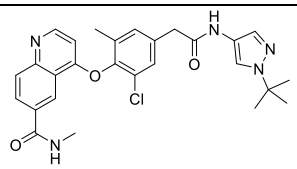
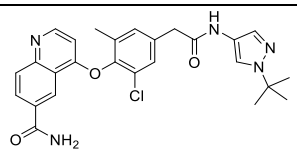
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		difluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,44 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	
504		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,46 (s, 1H), 9,15-9,09 (m, 2H), 9,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,57 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 9,4, 1,7 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,89 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	508,1 $(M+H)^+$
505		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 2,0	472,3 $(M+H)^+$

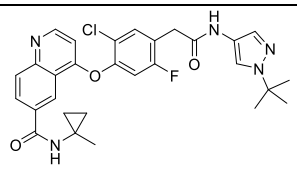
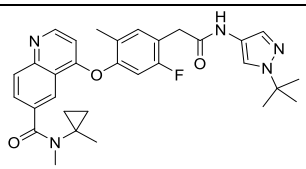
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		dimetilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,08 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	
506		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,83 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,58 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,08 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	486,3 $(M+H)^+$
509		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H),	506,0 $(M+H)^+$

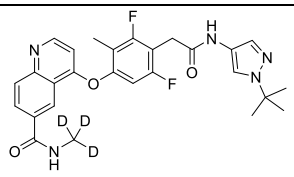
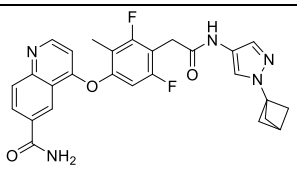
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)quinolin-6-carboxamida	8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,63-7,60 (m 2H), 7,47 (s, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H)	
510		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,35 (s, 1H), 8,91-8,82 (m, 2H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,86 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,59 (s, 1H), 2,20 (s, 6H)	520,0 $(M+H)^+$

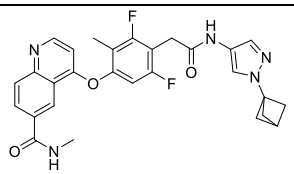
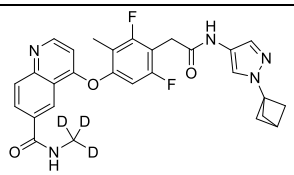
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
511		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,34 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,86-8,77 (m, 2H), 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H)	523,1 $(M+H)^+$
512		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-(metil-d_3)fenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,33 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,33-8,21 (m, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,47-7,44 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,27 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H)	506,1 $(M+H)^+$

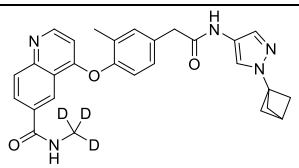
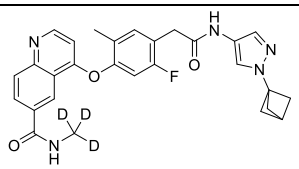
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
513		*N*-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,38 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,40 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,49 (s, 1H), 2,14 (s, 6H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	542,3 $(M+H)^+$
514		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(3-metiloxetan-3-il)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,29 (s, 1H), 8,92 (s, 1H), 8,77 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H), 4,42 (d, *J* = 6,2 Hz, 2H), 3,69	546,2 $(M+H)^+$

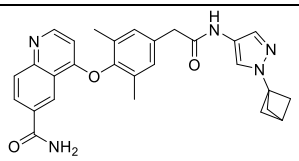
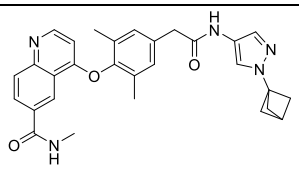
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,67 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	
515		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,00 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,92-8,86 (m, 2H), 8,37 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,18 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	506,3 $(M+H)^+$
516		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,63 (s,	492,3 $(M+H)^+$

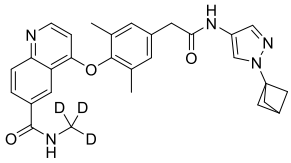
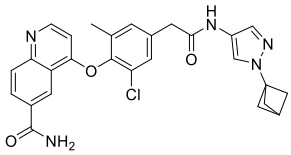
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 7,50-7,46 (m, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (s, 2H), 2,17 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	
517		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-5-fluorofenoxi)-*N*-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,28-8,18 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,80 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 0,85-0,77 (m, 2H), 0,65 (t, *J* = 5,7 Hz, 2H)	550,2 $(M+H)^+$
519		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metil-*N*-(1-metilciclopropil)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,45	544,3 $(M+H)^+$

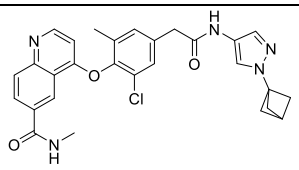
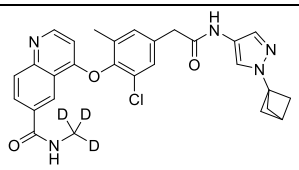
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (s, 3H), 0,84-0,36 (m, 4H)	
555		4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,88 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,85-8,75 (m, 2H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,7, 1,9 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,05 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	511,2 $(M+H)^+$
556		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,37 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H),	504,1 $(M+H)^+$

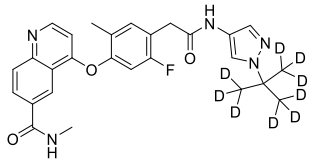
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,89 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,34-7,19 (m, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,06 (s, 3H)	
557		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluoro-2-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 8,95-8,81 (m, 3H), 8,31 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,27 (dd, *J* = 9,8, 1,9 Hz, 1H), 6,70 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,4 Hz, 3H), 2,61 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,06 (s, 3H)	518,1 $(M+H)^+$
558		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,39 (s, 1H), 9,04-8,96 (m, 3H), 8,44 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,27-8,20 (m, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 6,90 (d, *J* = 5,9 Hz, 1H), 3,77	521,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,07 (s, 3H)	
559		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,28 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,63 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,13 (s, 3H)	485,2 $(M+H)^+$
563		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,82-8,73 (m, 2H), 8,25 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz,	503,2 $(M+H)^+$

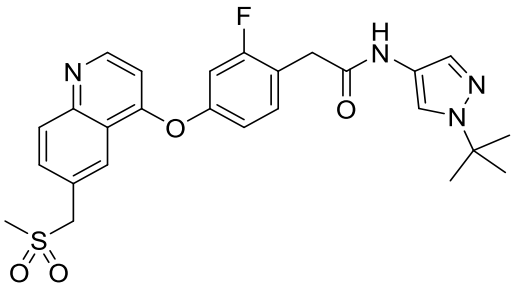
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,61 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,11 (s, 3H)	
587		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,99 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,08 (s, 6H)	482,1 $(M+H)^+$
588		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 8,95 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,91 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* =	496,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			0,7 Hz, 1H), 7,20 (s, 2H), 6,33 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,59 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,08 (s, 6H)	
589		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2,6-dimetilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,26 (s, 1H), 9,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,99-8,88 (m, 2H), 8,51-8,42 (m, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,24 (s, 2H), 6,71-6,58 (m, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,10 (s, 6H)	499,1 $(M+H)^+$
590		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,98 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,44-8,34 (m, 1H), 8,30 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,50-7,47 (m, 2H), 7,40-7,32	502,2 $(M+H)^+$

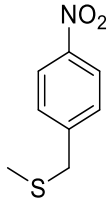
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(m, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,17 (s, 3H)	
591		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,85-8,84 (m, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53-7,45 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,5 Hz, 3H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 3H)	516,3 $(M+H)^+$
592		4-(4-(2-((1-(biciclo[1.1.1]pentan-1-il)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-cloro-6-metilfenoxi)-*N*-(metil-d_3)quinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,31 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,53-	519,3 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,45 (m, 2H), 7,40-7,33 (m, 1H), 6,41 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,60 (s, 1H), 2,20 (s, 6H), 2,16 (s, 3H)	
622		4-(5-fluoro-2-metil-4-(2-((1-(2-(metil-d_3)propan-2-il-1,1,1,3,3,3-d_6)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)fenoxi)-*N*-metilquinolin-6-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,87 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H)	499,3 $(M+H)^+$

Ejemplo 39: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((metilsulfonil)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 75); Preparado de acuerdo con el Esquema general 8

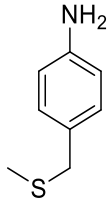


Parte I: Síntesis de metil(4-nitrobenzyl)sulfano



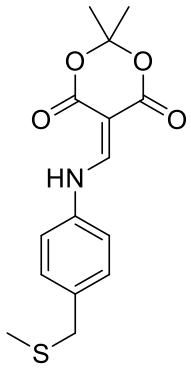
Se añadió tiometóxido de sodio (24,33 g, 347 mmol, 1,50 eq) a una solución de 1-(bromometil)-4-nitrobenceno (50,0 g, 231 mmol, 1,00 eq) en EtOH (500 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, se añadió agua y el producto se extrajo con EtOAc. Luego se lavó la fase orgánica con agua, se secó sobre $MgSO_4$, y el disolvente se eliminó a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 100:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (29,1 g, 65 %).

Parte II: Síntesis de 4-((metiltio)metil)anilina



Una solución de (4-nitrobencil)sulfano de metilo (28,0 g, 153 mmol, 1,00 eq) y Pd/C (2,8 g, 10 % p/p) en MeOH (280 ml) se calentó hasta 30 °C durante una noche en una atmósfera de hidrógeno. Posteriormente, la solución se filtró y el residuo se lavó con MeOH. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 2:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color amarillo claro (20 g, 77 %).

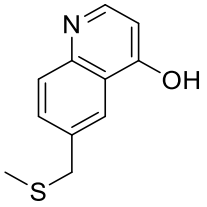
Parte III: Síntesis de 2,2-dimetil-5-(((4-((metiltio)metil)fenil)amino)metilene)-1,3-dioxane-4,6-diona



Una solución de 4-((metiltio)metil)anilina (25,0 g, 163 mmol, 1,00 eq), ortoformiato de trietilo (29,0 g, 196 mmol, 1,20 eq) y ácido de Meldrum (28,22 g, 196 mmol, 1,20 eq) en EtOH (250 ml) se calentó hasta 80 °C durante 2 h en una

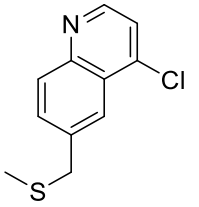
atmósfera inerte de nitrógeno. Tras enfriar hasta la temperatura ambiente, el producto precipitado se separó por filtración, se lavó con EtOH y se secó a presión reducida. El compuesto del título en bruto (35 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte IV: Síntesis de 6-((metiltio)metil)quinolin-4-ol



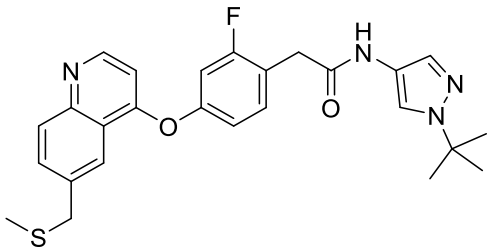
Una solución de 2,2-dimetil-5-(((4-((metiltio)metil)fenil)amino)metilen)-1,3-dioxano-4,6-diona (37,0 g, 120 mmol, 1,00 eq) en éter difenilo (370 ml) se calentó hasta 150 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, se añadió agua (100 ml) y se separó la fase orgánica. La fase acuosa se extrajo con MTBE (3 x 100 ml) y el disolvente de las fases orgánicas combinadas se eliminó a presión reducida. El compuesto del título en bruto (1,6 g) se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

Parte V: Síntesis de 4-cloro-6-((metiltio)metil)quinolina



Se calentó una solución de 6-((metiltio)metil)quinolin-4-ol (1,5 g, 7,31 mmol, 1,00 eq) en cloruro de fosforilo (15 ml) hasta 100 °C durante 2 h en una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color amarillo claro (680 mg, 1,9 % en 3 etapas).

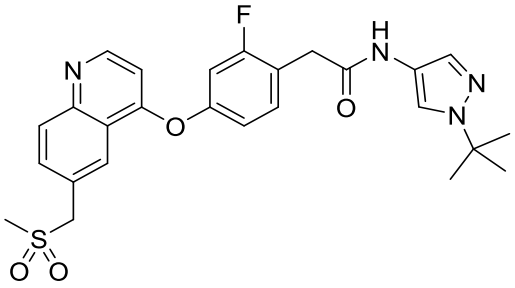
Parte VI: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((metiltio)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Se añadieron DMAP (491,5 mg, 4,02 mmol, 1,50 eq) y *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxifenil)acetamida (859,5 mg, 2,95 mmol, 1,10 eq, que

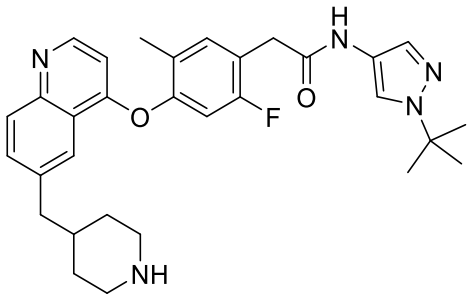
puede sintetizarse de acuerdo con la síntesis descrita en la Parte II del Ejemplo 9) a una solución de 4-cloro-6-((metiltio)metil)quinolina (600 mg, 2,68 mmol, 1,00 eq) en clorobenceno (6 ml) bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. Posteriormente, la mezcla se calentó hasta 150 °C durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (610 mg, 45 %).

Parte VII: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((metilsulfonil)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 75)

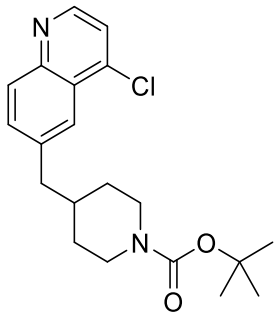


Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((metiltio)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (100 mg, 0,209 mmol, 1.00 eq) y oxona (105,4 mg, 0,627 mmol, 3,00 eq) en agua/MeOH (1:1, 2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (60,7 mg, 57 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{26}H_{27}FN_4NaO_4S$ $(M+H)^+$: 533,2, encontrado: 533,2. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,75 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,37 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 10,5, 2,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, J = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,97 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 40: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piperidin-4-ilmetil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 408); Preparado de acuerdo con el Esquema general 22

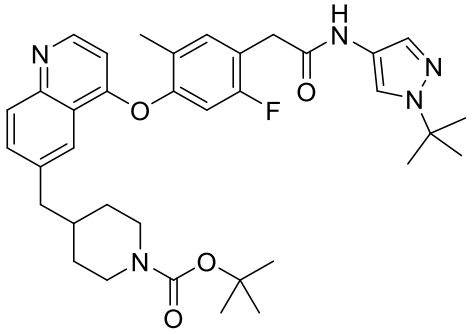


Parte I: Síntesis de 4-((4-cloroquinolin-6-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



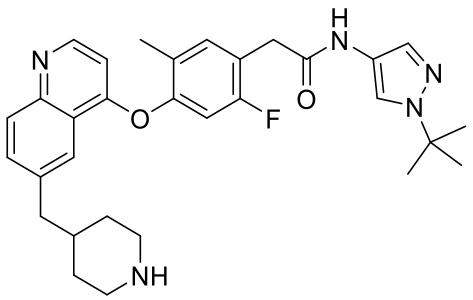
Una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (1,00 g, 4,12 mmol, 1,00 eq), 4-((4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,61 g, 4,95 mmol, 1,20 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (0,30 g, 0,412 mmol, 0,10 eq) y K_3PO_4 (1,75 g, 8,25 mmol, 2,00 eq) en 1,4-dioxano se calentó hasta 90 °C durante una noche bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 5:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (1,3 g, 87 %).

Parte II: Síntesis de 4-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo



Una solución de 4-((4-cloroquinolin-6-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (355 mg, 0,983 mmol, 1,50 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (200 mg, 0,655 mmol, 1,00 eq, que puede sintetizarte de acuerdo con la Parte IV del Ejemplo 37) y Cs_2CO_3 (640 mg, 1,97 mmol, 3,00 eq) en NMP (4 ml) se calentó hasta 130 °C durante 3 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 10 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (103 mg, 24 %).

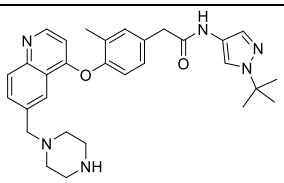
Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piperidin-4-ilmetil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 408)

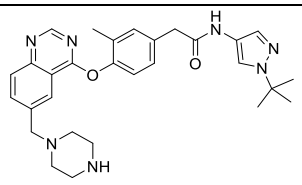
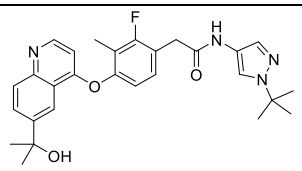


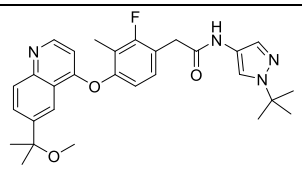
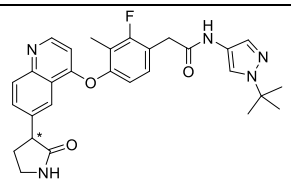
Se añadió una solución de HCl en 1,4-dioxano (4 M, 2 ml) a una solución de 4-((4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)metil)piperidin-1-carboxilato de *terc*-butilo (200 mg, 0,318 mmol, 1,00 eq) en DCM (2 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió agua y el pH de la solución se llevó a 8 mediante la adición de una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-50 % de B en 40 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (102,2 mg, 60 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{31}H_{37}FN_5O_2$ $(M+H)^+$: 530,3, encontrado: 530,2.

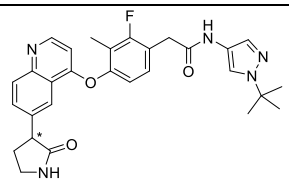
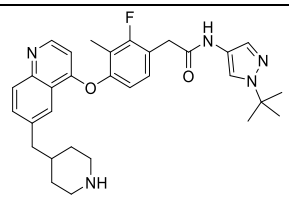
Ejemplo 41: Preparación de compuestos adicionales de quinolina y quinazolina sustituidos con 6-alquilo

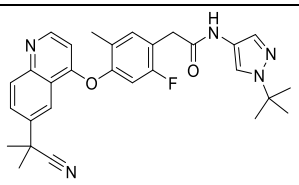
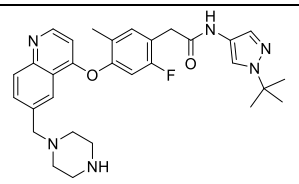
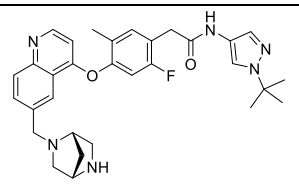
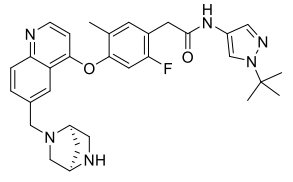
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en el Ejemplo 40 y la descripción detallada.

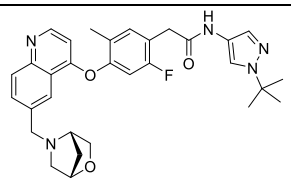
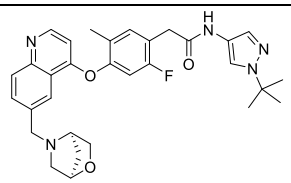
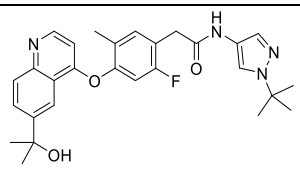
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
252		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperazin-1-ilmetil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 8,7, 1,9 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,40 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H),	513,2 $(M+H)^+$

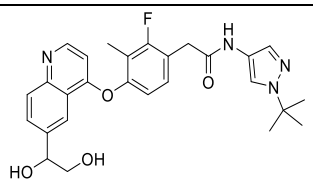
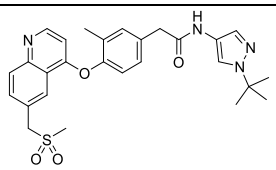
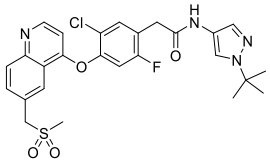
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3,78 (s, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,06 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,67-2,57 (m, 4H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
253		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperazin-1-ilmetil)quinazolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,97-7,95 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,28-7,17 (m, 2H), 3,69 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,71 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 2,37 (s, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	514,2 $(M+H)^+$
302		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,03-7,86 (m, 3H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (t, *J* = 8,3 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,45 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 5,34 (s, 1H), 3,70 (s, 2H), 2,06 (s, 3H), 1,55 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	491,1 $(M+H)^+$

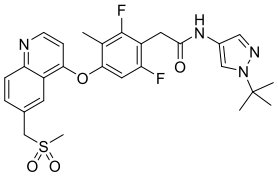
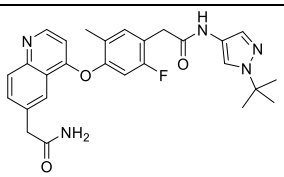
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
303		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-metoxipropan-2-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,98-7,85 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,49 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,59 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	505,1 $(M+H)^+$
304	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,02 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-oxopirrolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (dd, *J* = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,23 (dc,	514,2 $(M-H)^-$

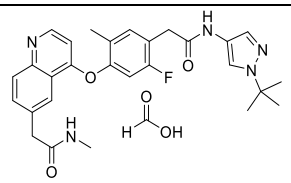
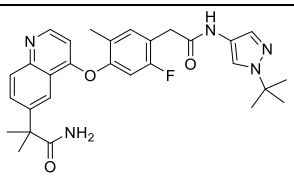
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			J = 12,6, 8,7 Hz, 1H), 2,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
305	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 4,92 min, columna: CHIRALPAK IA-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: hexano/DCM (3:1, DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(2-oxopirrolidin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,89 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,39 (d, *J* = 5,3 Hz, 2H), 2,61 (dd, *J* = 6,9, 3,4 Hz, 1H), 2,23 (dc, *J* = 12,6, 8,7 Hz, 1H), 2,07 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	514,1 $(M-H)^-$
407		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(piperidin-4-ilmetil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		530,2 $(M+H)^+$

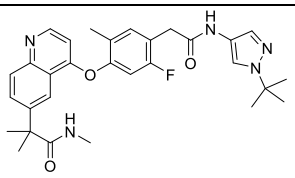
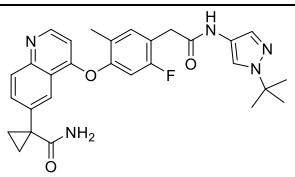
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
411		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(2-cianopropan-2-il)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		500,5 $(M+H)^+$
419		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piperazin-1-ilmetil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		531,3 $(M+H)^+$
420		2-(4-((6-(((1*S*,4*S*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		543,2 $(M+H)^+$
421		2-(4-((6-(((1*R*,4*R*)-2,5-diazabiciclo[2.2.1]heptan-2-il)metil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-		543,2 $(M+H)^+$

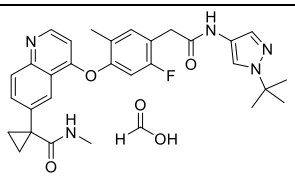
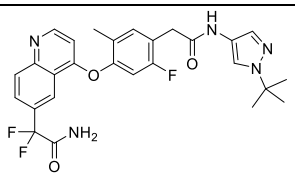
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		
422		2-(4-((6-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		544,2 $(M+H)^+$
423		2-(4-((6-(((1*R*,4*R*)-2-oxa-5-azabiciclo[2.2.1]heptan-5-il)metil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida		544,2 $(M+H)^+$
433		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(2-hidroxipropan-2-il)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)aceta		491,2 $(M+H)^+$

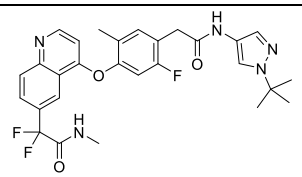
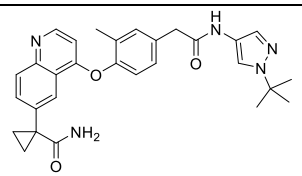
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		mida		
444		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(1,2-dihidroxietil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		493,1 $(M+H)^+$
560		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((metilsulfonil)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,85 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,62 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	507,2 $(M+H)^+$
561		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-4-((6-((metilsulfonil)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,27 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,87 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,80 (d, *J*	545,0 $(M+H)^+$

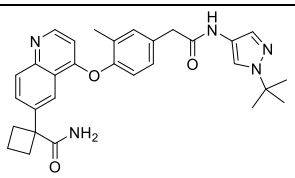
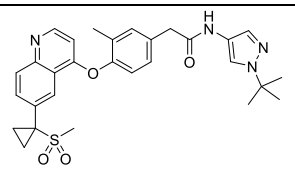
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			= 7,5 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,82 (s, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
562		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluoro-3-metil-4-((6-((metilsulfonil)metil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,32 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,93-7,83 (m, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,24 (dd, *J* = 9,6, 1,9 Hz, 1H), 6,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	543,1 $(M+H)^+$
566		2-(4-((6-(2-amino-2-oxoetil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,03-7,92 (m, 2H), 7,75 (dd, *J* = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H),	490,1 $(M+H)^+$

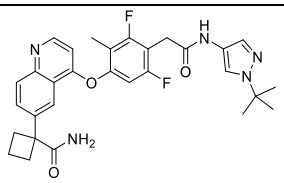
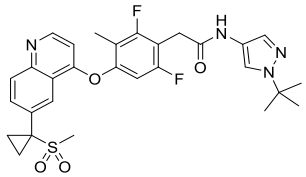
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3,68 (s, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
567		sal del ácido fórmico de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(2-(metilamino)-2-oxoetil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,08 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,01-7,92 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,20 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,46 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 3,67 (s, 2H), 3,66 (s, 2H), 2,60 (d, *J* = 4,6 Hz, 3H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	504,2 $(M+H)^+$
568		2-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-2-metilpropanamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,47 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s,	518,2 $(M+H)^+$

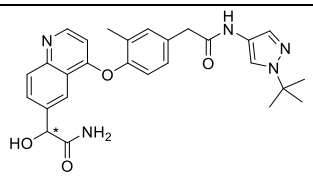
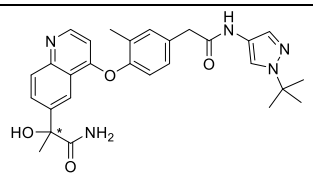
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2H), 2,10 (s, 3H), 1,57 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	
569		2-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-*N*,2-dimetilpropanamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,65 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,75 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,46-7,43 (m, 3H), 7,20 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,57 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	532,2 $(M+H)^+$
570		1-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,05-7,92 (m, 2H), 7,79 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 7,18 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 1H), 6,54-6,44 (m, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,47-1,40 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H)	516,1 $(M+H)^+$

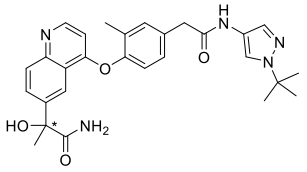
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
571		sal del ácido fórmico de 1-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-*N*-metilciclopropano-1-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 10,9 Hz, 2H), 7,15 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,90 (c, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,53 (d, *J* = 4,3 Hz, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,50-1,40 (m, 2H), 1,15-1,05 (m, 2H)	530,2 $(M+H)^+$
572		2-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-2,2-difluoroacetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 2H), 8,25-8,12 (m, 2H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	526,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
573		2-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-5-fluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-2,2-difluoro-*N*-metilacetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,16-9,08 (m, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,29 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 6,57 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,71 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	540,2 $(M+H)^+$
603		1-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)ciclopropano-1-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,03-7,93 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,51 (s, 1H), 6,39 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H), 1,45-1,43 (m, 2H), 1,13-1,11 (m, 2H)	498,1 $(M+H)^+$

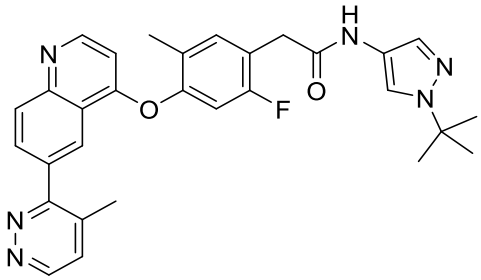
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
604		1-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)ciclobutano-1-carboxamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,03-7,94 (m, 2H), 7,78 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,41-7,35 (m, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,19 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,38 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,82 (tt, *J* = 8,3, 4,8 Hz, 2H), 2,47 (dd, *J* = 11,1, 8,1 Hz, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,98-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H)	534,2 $(M+H)^+$
605		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,69 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,06 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,95 (s, 3H),	533,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2,10 (s, 3H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 11H)	
606		1-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3,5-difluoro-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)ciclobutano-1-carboxamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,29 (s, 1H), 8,68 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,85-7,76 (m, 1H), 7,46 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,74 (s, 2H), 2,89-2,75 (m, 2H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,04 (s, 3H), 1,98-1,70 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	548,2 $(M+H)^+$
607		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2,6-difluoro-3-metil-4-((6-(1-(metilsulfonil)ciclopropil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,30 (s, 1H), 8,76 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,00 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 9,8, 1,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,74	569,2 $(M+H)^+$

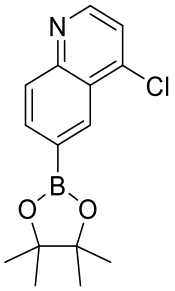
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,04 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,56-1,43 (m, 11H)	
609	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,05 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: EtOH, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-((6-(2-amino-1-hidroxi-2-oxoetil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,05 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,62 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,40 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,33-7,31 (m, 2H), 7,29-7,19 (m, 1H), 6,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H), 6,38 (s, 1H), 5,16 (s, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	488,2 $(M+H)^+$
615	 enantiómero 1 (tiempo de retención: 2,92 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254	2-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-2-hidroxipropanamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,57-8,50 (m, 1H), 8,06-7,92 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,49	502,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
	nm)		(s, 9H)	
616	 enantiómero 2 (tiempo de retención: 4,44 min; columna: CHIRALPAK ID-3, 4,6 × 50 mm, 3 µm; fase móvil A: MTBE (DEA al 0,1 %), fase móvil B: isopropanol, separación isocrática con 20 % de B, caudal: 1,0 ml/min, longitud de onda: 254 nm)	2-(4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-2-metilfenoxi)quinolin-6-il)-2-hidroxipropanamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,62 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,06-7,93 (m, 3H), 7,46-7,44 (m, 2H), 7,38 (s, 1H), 7,30 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,24-7,14 (m, 2H), 6,37 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,73 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	502,2 $(M+H)^+$

Ejemplo 42: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(4-metilpiridazin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 460); Preparado de acuerdo con el Esquema general 14



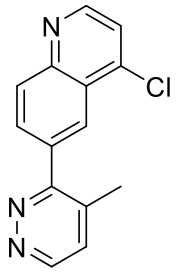
Parte I: Síntesis de 4-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina



Una solución de 6-bromo-4-cloroquinolina (disponible en el mercado, 5,0 g, 20,6 mmol, 1,0 eq), bis(pinacolato)diboro (6,28 g, 24,7 mmol, 1,20 eq), acetato de

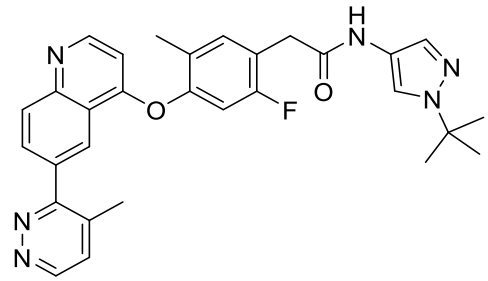
potasio (4,05 g, 41,2 mmol, 2,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (754 mg, 1,03 mmol, 0,05 eq) en 1,4-dioxano (50 ml) se calentó hasta 80 °C durante 3 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (5,0 g, 84 %).

Parte II: Síntesis de 4-cloro-6-(4-metilpiridazin-3-il)quinolina



Una solución de 4-cloro-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolina (1,0 g, 3,45 mmol, 1,00 eq), 3-cloro-4-metilpiridazina (0,53 g, 4,14 mmol, 1,20 eq), Cs_2CO_3 (2,25 g, 6,91 mmol, 2,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (126 mg, 0,173 mmol, 0,05 eq) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (2 ml) se calentó hasta 80 °C durante 2 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-80 % de B en 10 min; longitud de onda: 254 nm). El material obtenido se extrajo con éter dietílico (3 x 150 ml) y las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua (150 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (600 mg, 68 %).

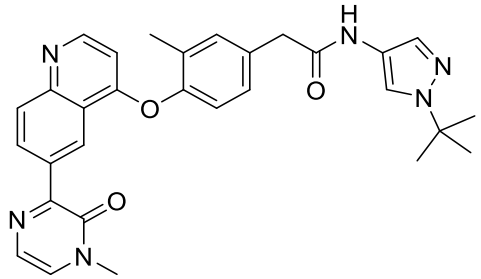
Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(4-metilpiridazin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 460)



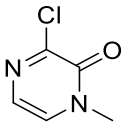
Una solución de 4-cloro-6-(4-metilpiridazin-3-il)quinolina (200 mg, 0,782 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-hidroxi-5-metilfenil)acetamida (287 mg, 0,938 mmol, 1,20 eq, que puede sintetizarte de acuerdo con la Parte IV del Ejemplo 37), y Cs_2CO_3 (119 mg, 1,56 mmol, 2,00 eq) en DMA (2 ml) se calentó hasta 100 °C durante 3 h. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (ácido fórmico al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 10-80 % de B en 20

min; longitud de onda: 254 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido rosa (198 mg, 48%). LCMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{30}FN_6O_2$ $(M+H)^+$: 525,2, encontrado: 525,4. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 9,15 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (dd, J = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,76-7,68 (m, 1H), 7,49-7,39 (m, 2H), 7,26 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 6,59 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 43: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 461); Preparado de acuerdo con el Esquema general 14

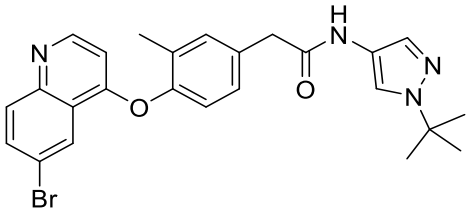


Parte I: Síntesis de 3-cloro-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona



Se añadió sulfato de dimetilo (724 mg, 5,75 mmol, 1,50 eq) a una solución de 3-cloropirazin-2(1*H*)-ona (500 mg, 3,83 mmol, 1,00 eq) y K_2CO_3 (1,06 g, 7,66 mmol, 2,00 eq) en ACN (10 ml), y la mezcla se calentó hasta 70 °C durante 3 h. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de éter de petróleo a éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (450 mg, 81 %).

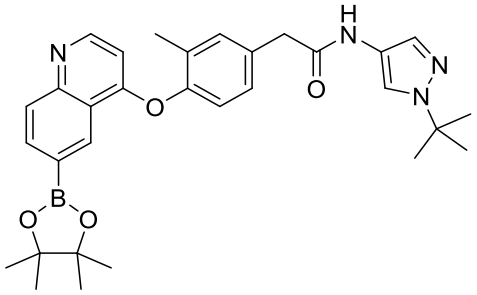
Parte II: Síntesis de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida



Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (2,0 g, 6,96 mmol, 1,00 eq, puede sintetizarte como se muestra en la Parte II del Ejemplo 30), 6-bromo-4-cloroquinolina (disponible en el mercado, 1,69 g, 6,96 mmol, 1,00 eq), Cs_2CO_3 (4,54 g, 13,9 mmol, 2,00 eq), CuI (0,27 g, 1,39 mmol, 0,20 eq) y *N*,*N*-dimetilglicina (0,22 g, 2,09 mmol, 0,30 eq) en DMF (20 ml) se

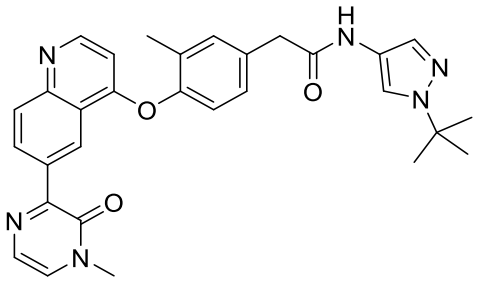
calentó hasta 80 °C durante 3 h bajo una atmósfera de nitrógeno inerte. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua (NH_4HCO_3 al 0,1 %), fase móvil B: ACN, gradiente: 20-60 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite de color pardo (1,98 g, 55 %).

Parte III: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida



Una solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (5,00 g, 10,1 mmol, 1,00 eq), bis(pinacolato)diboro (3,09 g, 12,2 mmol, 1,20 eq), acetato de potasio (2,98 g, 30,4 mmol, 3,00 eq) y $Pd(dppf)Cl_2$ (1,11 g, 1,52 mmol, 0,15 eq) en 1,4-dioxano (80 ml) se calentó hasta 80 °C durante 1 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (gradiente de éter de petróleo a éter de petróleo/EtOAc 1:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido verde (2,4 g, 43 %).

Parte IV: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(4-metil-3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 461)

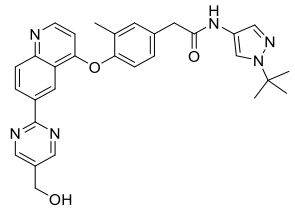


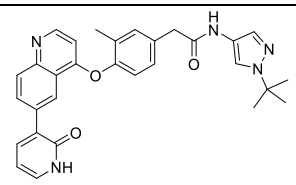
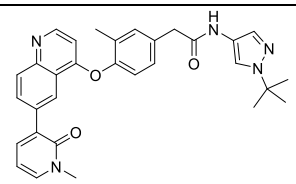
Una solución de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (300 mg, 0,555 mmol, 1,00 eq), 3-cloro-1-metilpirazin-2(1*H*)-ona (80,2 mg, 0,555 mmol, 1,00 eq), $Pd(dppf)Cl_2$ (22,6 mg, 0,028 mmol, 0,05 eq) y Cs_2CO_3 (271,3 mg, 0,833 mmol, 1,50 eq) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se calentó hasta 100 °C durante 1 h bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. Posteriormente, los subproductos insolubles se separaron por filtración y el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xselect CSH C18 OBD; 30 × 150 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (50 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 60 ml/min; gradiente: 30-34 % de B

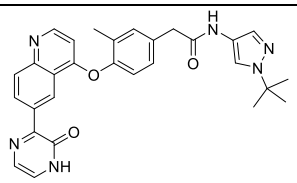
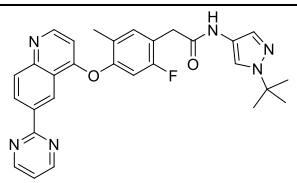
en 15 min; longitud de onda: 220 nm; Tr1: 11 min). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido blanquecino (140 mg, 48 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{30}H_{31}N_6O_3$ $(M+H)^+$: 523,3, encontrado: 523,2. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 9,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,69-8,62 (m, 2H), 8,06 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, J = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,42 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H).

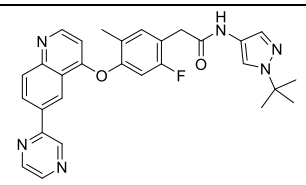
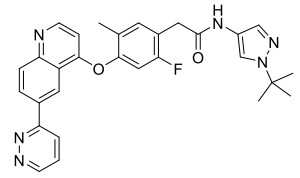
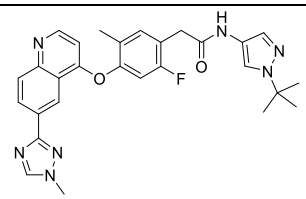
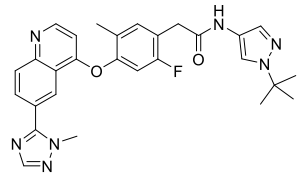
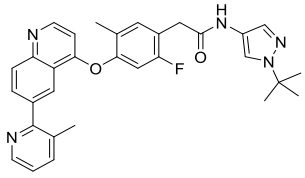
Ejemplo 44: Preparación de compuestos adicionales de quinolina y quinazolina sustituidos con 6-heteroarilo

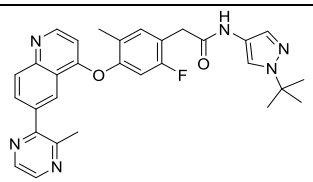
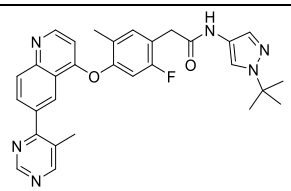
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 42 y 43, y la descripción detallada.

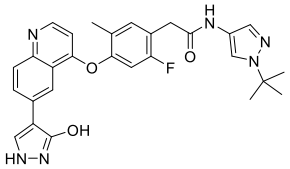
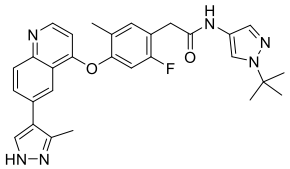
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
244		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(5-(hidroximetil)pirimidin-2-il)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,45 (s, 1H), 8,93 (s, 2H), 8,81 (dd, J = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,71 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,24 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,44 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,54 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	523,1 $(M+H)^+$

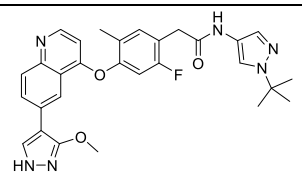
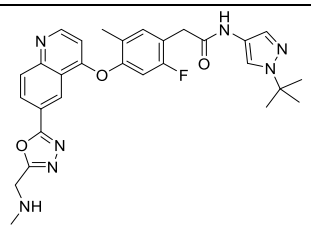
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
245		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,93 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,90 (dd, *J* = 7,0, 2,1 Hz, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,44-6,30 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	508,1 $(M+H)^+$
246		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(1-metil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,88-7,81 (m, 2H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* =	522,1 $(M+H)^+$

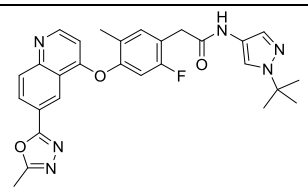
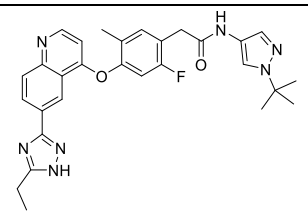
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42-6,39 (m, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,56 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
247		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(3-oxo-3,4-dihidropirazin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,67 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 9,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,74-8,62 (m, 2H), 8,05 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,45 (s, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,42 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	509,1 $(M+H)^+$
424		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(pirimidin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		511,1 $(M+H)^+$

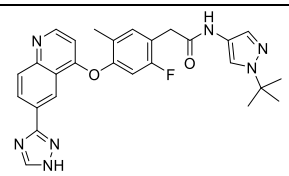
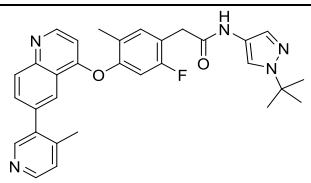
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
425		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(pirazin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		511,1 $(M+H)^+$
426		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(piridazin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		511,2 $(M+H)^+$
427		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		514,2 $(M+H)^+$
428		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(1-metil-1*H*-1,2,4-triazol-5-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida		514,0 $(M+H)^+$
475		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(3-metilpiridin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamid	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,72 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 3,6 Hz, 1H),	524,4 $(M+H)^+$

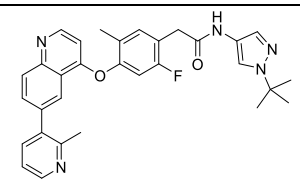
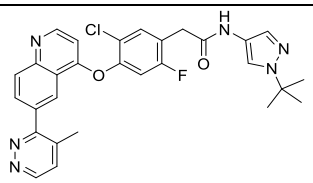
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		a	8,49 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,14-8,07 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,46-7,35 (m, 3H), 7,24 (dd, *J* = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,1, 2,5 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,10 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	
476		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(3-metilpirazin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,68-8,56 (m, 3H), 8,22-8,08 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	525,1 $(M+H)^+$
477		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(5-metilpirimidin-4-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,17 (s, 1H), 8,84-8,74 (m, 2H), 8,66 (t, *J* = 1,4 Hz, 1H), 8,19-8,15 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46-	525,1 $(M+H)^+$

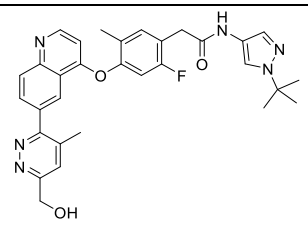
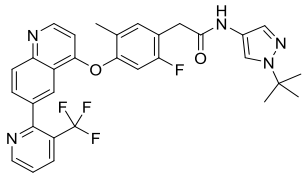
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,43 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
478		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-hidroxi-1*H*-pirazol-4-il)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,68 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,23-8,12 (m, 2H), 7,98-7,95 (m, 2H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,21 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,10 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	515,2 $(M+H)^+$
479		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(3-metil-1*H*-pirazol-4-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,81 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,64 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,06-7,94 (m, 4H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,47 (s, 3H), 2,12 (s,	513,2 $(M+H)^+$

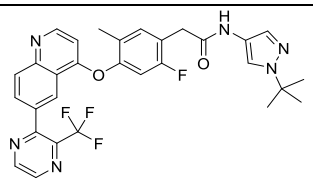
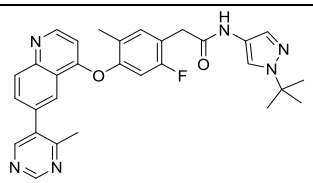
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3H), 1,49 (s, 9H)	
480		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(3-metoxi-1*H*-pirazol-4-il)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,25 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,63-8,56 (m, 2H), 8,30 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,02-7,92 (m, 2H), 7,49-7,41 (m, 2H), 7,22 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,68 (s, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	529,2 $(M+H)^+$
481		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(5-((metilamino)metil)-1,3,4-oxadiazol-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,93 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,81 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,50-7,44 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,00 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	544,2 $(M+H)^+$

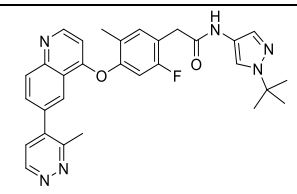
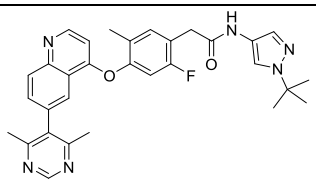
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
482		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(5-metil-1,3,4-oxadiazol-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,23 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,47-7,45 (m, 2H), 7,30 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	515,1 $(M+H)^+$
483		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(5-etil-1*H*-1,2,4-triazol-3-il)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 13,89 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 8,70 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (dd, *J* = 8,8, 2,0 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,81 (c, *J* = 7,7 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,31 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H)	528,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
484		2-(4-((6-(1*H*-1,2,4-triazol-3-il)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 14,40 (s, 1H), 10,24 (s, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,51-7,42 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 10,1 Hz, 1H), 6,54 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,69 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	500,1 $(M+H)^+$
507		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(4-metilpiridin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,75 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,58-8,48 (m, 2H), 8,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,15 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,97-7,87 (m, 2H), 7,48-7,38 (m, 3H), 7,24 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	524,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
508		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(2-metilpiridin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,74 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,30 (m, 1H), 8,14 (dd, *J* = 8,8, 3,8 Hz, 1H), 7,92-7,79 (m, 3H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,39-7,22 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 4,7 Hz, 1H), 3,66 (s, 2H), 3,49 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,47 (s, 9H)	524,2 $(M+H)^+$
520		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(5-cloro-2-fluoro-4-((6-(4-metilpiridazin-3-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 9,16 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 9,8 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,68 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,75 (s, 2H), 2,44 (s, 3H), 1,49	545,1 $(M+H)^+$

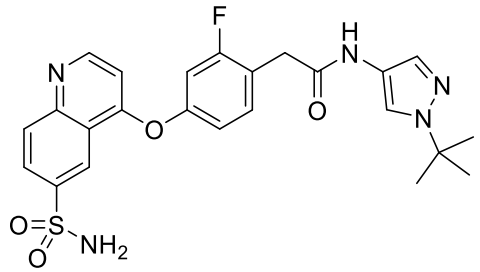
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(s, 9H)	
521		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(6-(hidroximetil)-4-metilpiridazin-3-il)quinolin-4-il)oxi)-5-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,58 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50-7,40 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,72 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H), 4,83 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H), 3,68 (s, 2H), 2,45 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	555,1 $(M+H)^+$
522		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(3-(trifluorometil)piridin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,99 (dd, *J* = 4,7, 1,6 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,40 (dd, *J* = 8,1, 1,6 Hz, 1H), 8,16 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,97 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* =	578,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			8,1, 4,7 Hz, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,27 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
523		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(3-(trifluorometil)pirazin-2-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,12 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,94 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,80 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,28 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	579,1 $(M+H)^+$
524		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(4-metilpirimidin-5-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,81-8,74 (m, 2H), 8,41 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,01-	525,1 $(M+H)^+$

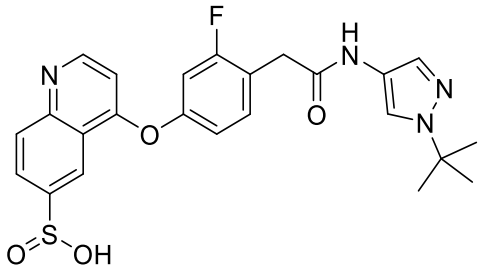
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,92 (m, 2H), 7,48-7,40 (m, 2H), 7,24 (d, *J* = 9,9 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
525		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-5-metil-4-((6-(3-metilpiridazin-4-il)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 9,22 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,04-7,92 (m, 2H), 7,73 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 7,46-7,42 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,68 (s, 2H), 2,70 (s, 3H), 2,11 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	525,1 $(M+H)^+$
526		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(4,6-dimetilpirimidin-5-il)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,95 (s, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,79	

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(dd, *J* = 8,7, 2,0 Hz, 1H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,26 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,67 (s, 2H), 2,26 (s, 6H), 2,09 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	

Ejemplo 45: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-sulfamoilquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 46); Preparado de acuerdo con el Esquema general 25



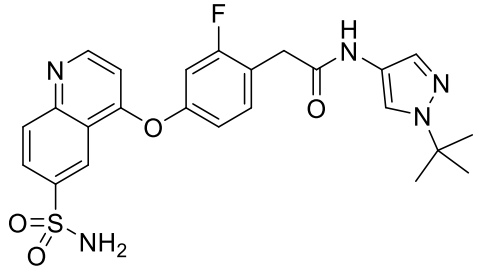
Parte I: Síntesis de ácido 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinolin-6-sulfínico



Se añadieron $Pd(OAc)_2$ (0,23 g, 1,01 mmol, 0,10 eq) y di(1-adamantil)-*n*-butilfosfina (0,54 g, 1,51 mmol, 0,15 eq) a una solución de 2-(4-((6-bromoquinolin-4-il)oxi)-2-fluorofenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida (5,0 g, 10,1 mmol, 1,00 eq, que se puede preparar de acuerdo con el Ejemplo 32, parte I), DABSO (2,42 g, 10,1 mmol, 1,00 eq) y trietilamina (3,05 g, 30,2 mmol, 3,00 eq) en isopropanol (100 ml) bajo una atmósfera inerte de nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 75 °C durante 16 h. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/MeOH 50:1 a 2:1). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color pardo (1,2 g, 20 %).

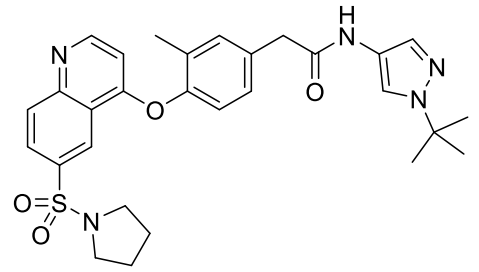
Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-

sulfamoilquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 46)

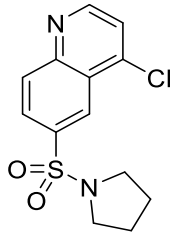


Una solución de ácido 4-(4-(2-((1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)amino)-2-oxoetil)-3-fluorofenoxi)quinolin-6-sulfínico (300 mg, 0,622 mmol, 1,00 eq), ácido hidroxilamin-*O*-sulfónico (140,7 mg, 1,24 mmol, 2,00 eq) y acetato de sodio (102,0 mg, 1,24 mmol, 2,00 eq) en THF/agua (1:1, 8 ml) se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Posteriormente, el disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía ultrarrápida de fase inversa (columna: C18 gel de sílice; fase móvil A: agua, fase móvil B: ACN, gradiente: 10-30 % de B en 30 min; longitud de onda: 210 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (45,3 mg, 15 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{24}H_{25}FN_5O_4S$ $(M+H)^+$: 498,2, encontrado: 498,1. RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,86 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,27-8,16 (m, 2H), 7,94 (s, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,36 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

Ejemplo 46: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 257); Preparado de acuerdo con el Esquema general 24



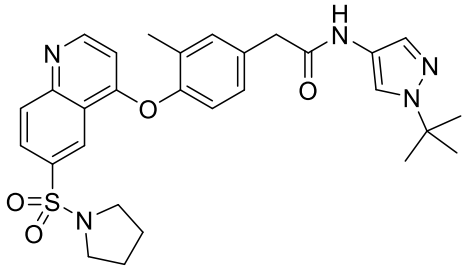
Parte I: Síntesis de 4-cloro-6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinolina



Se añadieron pirrolidina (0,73 g, 10,3 mmol, 1,50 eq) y piridina (1,63 g, 20,6 mmol, 3,00 eq) a una solución de cloruro de 4-cloroquinolin-6-sulfonilo (1,80 g, 6,87 mmol, 1,00 eq) en DCM (18 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Posteriormente, la reacción se detuvo mediante la adición de una mezcla de

agua y hielo y el producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. El disolvente se eliminó a presión reducida y el producto en bruto se trituró con éter de petróleo. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido amarillo (720 mg), que se usó en la siguiente reacción sin purificación adicional.

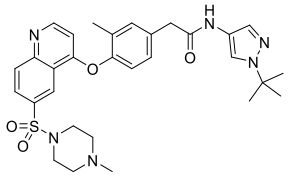
Parte II: Síntesis de *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida (Compuesto 257)

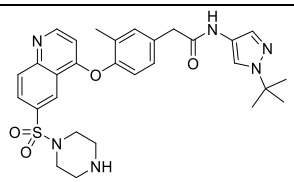
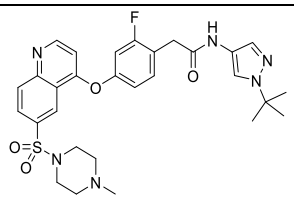


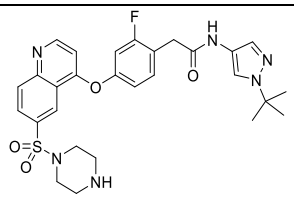
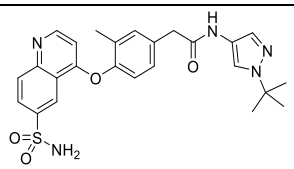
Una solución de 4-cloro-6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinolina (300 mg, 1,01 mmol, 1,00 eq), *N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-hidroxi-3-metilfenil)acetamida (290 mg, 1,01 mmol, 1,00 eq) y DMAP (247 mg, 2,02 mmol, 2,00 eq) en clorobenceno (3 ml) se calentó hasta 130 °C durante una noche. Posteriormente, el producto en bruto se purificó mediante HPLC preparativa (columna: YMC-Actus Triart C18 ExRS; 30 × 250 mm, 5 µm; fase móvil A: agua (10 mmol/l de NH_4HCO_3), fase móvil B: ACN; caudal: 25 ml/min; gradiente: 43-45 % de B en 13 min; longitud de onda: 220 nm). El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color blanco (140,2 mg, 25 %). LCMS (ESI) calculado para $C_{29}H_{34}N_5O_4S$ $(M+H)^+$: 548,2, encontrado: 548,1. RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,83 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,27-8,13 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,20 (m, 2H), 6,57 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,25-3,20 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,73-1,65 (m, 4H), 1,49 (s, 9H).

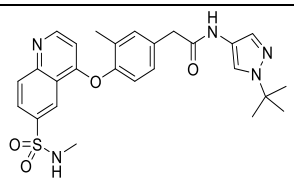
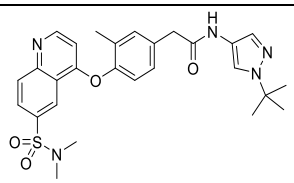
Ejemplo 47: Preparación de compuestos de sulfonamidas adicionales

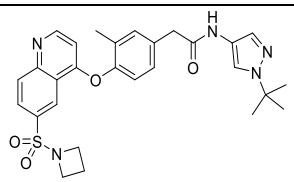
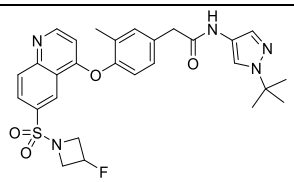
Los compuestos de la siguiente tabla se prepararon basándose en los procedimientos experimentales descritos en los Ejemplos 45 y 46, y la descripción detallada.

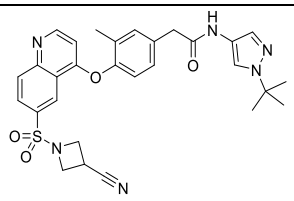
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^1H	Datos de *m/z* observados
118		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)quinolin-4-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,84 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, J = 8,8 Hz, 1H),	577,2 $(M+H)^+$

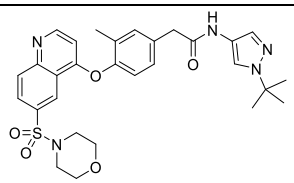
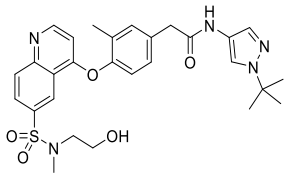
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		il)oxi)fenil)acetamida	8,07 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,34-7,22 (m, 2H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,02 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 2,38 (t, *J* = 6,0 Hz, 4H), 2,13 (s, 6H), 1,49 (s, 9H)	
119		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(piperazin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,25 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,57-7,19 (m, 4H), 6,57 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,90 (s, 4H), 2,73 (s, 4H), 2,12 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	563,2 $(M+H)^+$
126		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((4-metilpiperazin-1-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38	581,2 $(M+H)^+$

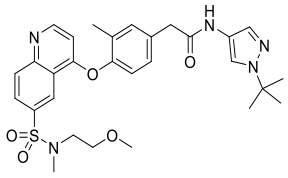
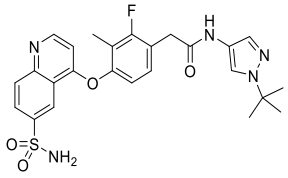
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,22 (d, *J* = 10,2 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,45-2,35 (m, 6H), 2,18-2,12 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	
128		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(piperazin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,91 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,56 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (dd, *J* = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 8,4, 2,4 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,89 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,73 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 1,49 (s, 9H)	567,2 $(M+H)^+$
254		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-sulfamoilquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,79 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,24-8,14 (m, 2H), 7,95 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,46	494,0 $(M+H)^+$

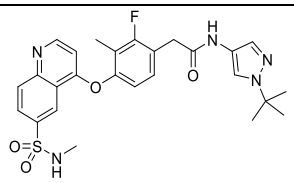
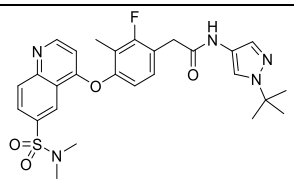
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,23 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,52 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
255		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(*N*-metilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,81-8,78 (m, 2H), 8,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,74 (c, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,53 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 3,61 (s, 2H), 2,48 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,48 (s, 9H)	508,1 $(M+H)^+$
256		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s,	522,1 $(M+H)^+$

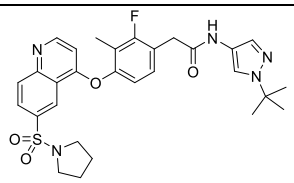
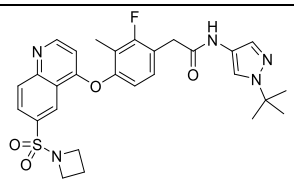
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
258		2-(4-((6-(azetidin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,74 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 8,8, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,9 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz, 1H), 7,26 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,59 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,62 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 2,07-1,98 (m, 2H), 1,49 (s, 9H)	534,1 $(M+H)^+$
259		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((3-fluoroazetidin-1-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,20 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,30 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H),	552,1 $(M+H)^+$

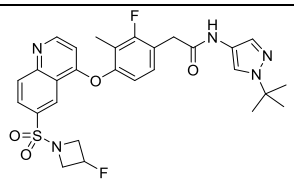
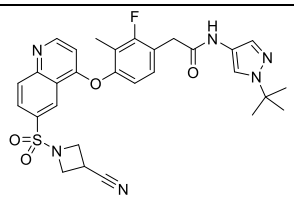
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		metilfenil)acetamida	8,18 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,23 (m, 2H), 6,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 5,22 (dddd, *J* = 57,2, 9,4, 6,2, 3,5 Hz, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 20,9, 10,6, 5,9 Hz, 2H), 3,87 (ddd, *J* = 24,1, 10,6, 3,2 Hz, 2H), 3,62 (s, 2H), 2,14 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
260		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,18 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 3,69-3,64 (m, 1H), 3,62 (s, 2H), 2,14 (s,	559,1 $(M+H)^+$

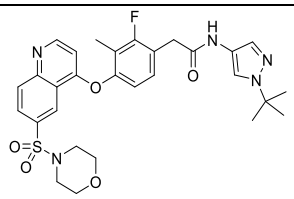
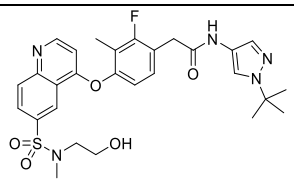
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			3H), 1,49 (s, 9H)	
261		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(3-metil-4-((6-(morfolinosulfonil) quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,19 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,08 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 8,3, 2,1 Hz, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,65 (dd, *J* = 5,6, 3,8 Hz, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,05-2,96 (m, 4H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	564,1 $(M+H)^+$
262		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*N*-(2-hidroxietil)-*N*-metilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz,	552,0 $(M+H)^+$

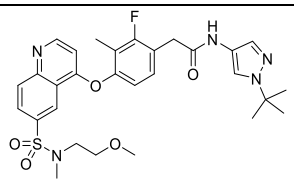
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			1H), 4,82 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,55 (c, *J* = 5,8 Hz, 2H), 3,14 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
263		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*N*-(2-metoxietil)-*N*-metilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,21 (s, 1H), 8,82 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,12 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,49-7,44 (m, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 7,34-7,29 (m, 1H), 7,25 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,62 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,28 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,13 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	
267		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-sulfamoilquinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,24 (s, 1H), 8,88-8,78 (m, 2H), 8,27-8,17 (m, 2H), 7,95 (s, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, *J*	512,0 $(M+H)^+$

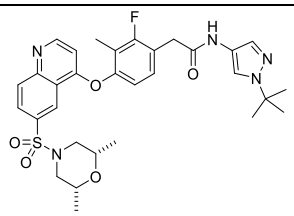
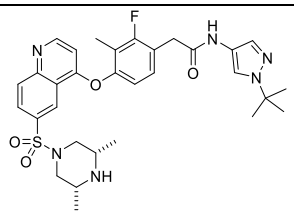
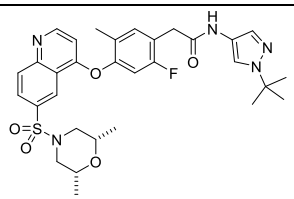
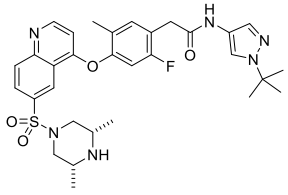
N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			= 8,4 Hz, 1H), 6,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
268		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(*N*-metilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,84 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,78 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,49 (s, 3H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	526,0 $(M+H)^+$
269		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,11 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,65 (d, *J*	540,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			= 5,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 2,72 (s, 6H), 2,07 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
270		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(pirrolidin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,17 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,30-3,18 (m, 4H), 2,08 (d, *J* = 2,5 Hz, 3H), 1,82-1,64 (m, 4H), 1,49 (s, 9H)	566,1 $(M+H)^+$
271		2-(4-((6-(azetidin-1-ilsulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)-*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67	552,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			(d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,78 (t, *J* = 7,6 Hz, 4H), 3,71 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,02 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H)	
272		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-((3-fluoroazetidin-1-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,84-8,75 (m, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,20 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 18,1, 5,2 Hz, 1H), 5,37-5,02 (m, 1H), 4,17 (ddd, *J* = 20,9, 10,5, 5,8 Hz, 2H), 3,96-3,80 (m, 2H), 3,71 (s, 2H), 2,08 (d, *J* = 2,1 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	570,1 $(M+H)^+$
273		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-((3-cianoazetidin-1-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,33 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H),	577,2 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
			7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,40 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,09 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H), 3,99 (dd, *J* = 8,5, 5,8 Hz, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,64 (ddd, *J* = 8,8, 5,8, 3,1 Hz, 1H), 2,08 (d, *J* = 1,9 Hz, 3H), 1,49 (s, 9H)	
274		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-3-metil-4-((6-(morfolinosulfonil) quinolin-4-il)oxi)fenil)acetamida	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,69 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,09 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 5,3 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,66 (t, *J* = 4,7 Hz, 4H), 3,01 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,08 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	582,2 $(M+H)^+$
275		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*N*-(2-hidroxietil)-*N*-	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,23 (s, 1H), 8,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* =	570,0 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		metilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	2,0 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,9, 2,2 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,65 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,82 (t, *J* = 5,5 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 3,55 (c, *J* = 5,9 Hz, 2H), 3,15 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 2,83 (s, 3H), 2,08 (s, 3H), 1,50 (s, 9H)	
276		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(2-fluoro-4-((6-(*N*-(2-metoxietil)-N-metilsulfamoil)quinolin-4-il)oxi)-3-metilfenil)acetamida	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10,22 (s, 1H), 8,85 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,72 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H), 8,13 (dd, *J* = 8,9, 2,1 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 0,7 Hz, 1H), 7,39 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,20-7,09 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 3,71 (s, 2H), 3,48 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,28 (t, *J* = 5,4 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H), 2,07 (s, 3H), 1,49 (s, 9H)	584,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
386		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		610,0 $(M+H)^+$
387		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-3-metilfenil)acetamida		609,1 $(M+H)^+$
389		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(((2*R*,6*S*)-2,6-dimetilmorfolino)sulfonil)quinolin-4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		610,1 $(M+H)^+$
390		*N*-(1-(*terc*-butil)-1*H*-pirazol-4-il)-2-(4-((6-(((3*R*,5*S*)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)sulfonil)quinolin-		609,1 $(M+H)^+$

N.º	Estructura	Nombre	RMN de ^{1}H	Datos de *m/z* observados
		4-il)oxi)-2-fluoro-5-metilfenil)acetamida		

Ejemplo 48: Inhibición de RIPK2

La inhibición de RIPK2 se midió de la siguiente manera:

Materiales: la enzima RIPK2 se adquirió de Carna (número de catálogo 09-128). El ensayo V9102 ADP-Glo Kinase (incluido el ATP ultrapuro, 10 mM) se adquirió de Promega. Se utilizó MBP porcina nativa como sustrato para la reacción y se adquirió de SignalChem Biotech (número de catálogo M42-51N). El tampón de ensayo utilizado para el ensayo consistía en los siguientes componentes: $MgCl_2$ (concentración final de 10 mM), Brij-35 (0.01 %), TDT (concentración final de 2 mM), BSA (0,05 %), EGTA (concentración final de 1 mM) y HEPE (pH 7,5 a concentración final de 50 mM).

Método: en una placa de 384 pocillos, se dispensaron 10 nl del compuesto de prueba usando Echo550 y se mezclaron con la enzima RIPK2 (concentración final de 5 nM) en tampón de ensayo durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se disolvieron ATP (concentración final de 150 µM) y MBP (concentración final de 0,02 µg/µl) en tampón de ensayo, se añadieron y la mezcla se incubó durante 180 min a temperatura ambiente. A continuación, se añadió el reactivo ADP-Glo y se incubó durante 60 min a temperatura ambiente. Finalmente, se añadió reactivo de detección de cinasa a la mezcla y se incubó durante 60 min. La señal luminiscente resultante se midió con un lector Envision para determinar la cantidad de ADP producida. Todas las placas contenían controles de vehículo (solo 10 nl de DMSO) como referencia para el control alto (0 % de inhibición de cinasa) y pocillos sin enzima RIPK2 como referencia para el control bajo (100 % de inhibición de cinasa). Se analizaron los datos para determinar el porcentaje de inhibición de la producción de ADP en presencia del compuesto de prueba usando controles tanto bajos como altos. Porcentaje de inhibición del compuesto de prueba = 100 – (URL [unidades relativas de luminiscencia] del compuesto de prueba – URL del control bajo) / (URL del control alto – URL del control bajo). Se utilizó un ajuste de curva de 4 parámetros para determinar la concentración del compuesto de prueba que da como resultado un 50 % de inhibición de la cinasa RIPK2. Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4.

Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
1	5,6	**154**	<2,5	**307**	<2,5
2	<2,5	**155**	2,5	**308**	<2,5
3	<2,5	**156**	4,5	**309**	<2,5
4	61,9	**157**	5,2	**310**	<2,5
5	99,7	**158**	<2,5	**311**	<2,5
6	9,0	**159**	<2,5	**312**	<2,5
7	24,0	**160**	<2,5	**313**	<2,5
8	7,6	**161**	<2,5	**314**	<2,5
9	21,8	**162**	<2,5	**315**	<2,5
10	43,5	**163**	<2,5	**316**	<2,5
11	70,7	**164**	<2,5	**317**	<2,5
12	11,6	**165**	<2,5	**318**	<2,5
13	3,5	**166**	<2,5	**319**	<2,5
14	23,7	**167**	<2,5	**320**	<2,5
15	34,9	**168**	<2,5	**321**	<2,5
16	9,3	**169**	<2,5	**322**	<2,5
17	27,4	**170**	<2,5	**323**	<2,5
18	7,9	**171**	<2,5	**324**	<2,5
19	4,2	**172**	<2,5	**325**	<2,5
20	10,4	**173**	<2,5	**326**	<2,5
21	36,6	**174**	<2,5	**327**	<2,5
22	23,9	**175**	<2,5	**328**	<2,5
23	14,4	**176**	4,0	**329**	<2,5
24	7,4	**177**	<2,5	**330**	<2,5
25	4,3	**178**	5,0	**331**	<2,5
26	21,0	**179**	<2,5	**332**	<2,5
27	19,2	**180**	<2,5	**333**	<2,5
28	12,7	**181**	<2,5	**334**	<2,5
29	5,2	**182**	<2,5	**335**	<2,5
30	7,2	**183**	<2,5	**336**	<2,5
31	19,8	**184**	3,0	**337**	<2,5
32	13,7	**185**	<2,5	**338**	<2,5
33	85,4	**186**	<2,5	**339**	<2,5
34	33,3	**187**	<2,5	**340**	<2,5

Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
35	29,6	**188**	<2,5	**341**	<2,5
36	4,7	**189**	<2,5	**342**	<2,5
37	7,8	**190**	<2,5	**343**	<2,5
38	<2,5	**191**	<2,5	**344**	<2,5
39	<2,5	**192**	<2,5	**345**	<2,5
40	<2,5	**193**	<2,5	**346**	<2,5
41	7,6	**194**	<2,5	**347**	<2,5
42	5,5	**195**	<2,5	**348**	<2,5
43	4,8	**196**	<2,5	**349**	<2,5
44	26,2	**197**	<2,5	**350**	<2,5
45	<2,5	**198**	<2,5	**351**	<2,5
46	<2,5	**199**	<2,5	**352**	<2,5
47	3,9	**200**	<2,5	**353**	<2,5
48	9,2	**201**	<2,5	**354**	<2,5
49	18,5	**202**	<2,5	**355**	<2,5
50	15,4	**203**	<2,5	**356**	<2,5
51	18,7	**204**	<2,5	**357**	<2,5
52	54,1	**205**	<2,5	**358**	<2,5
53	224,9	**206**	<2,5	**359**	<2,5
54	54,1	**207**	<2,5	**360**	<2,5
55	24,5	**208**	<2,5	**361**	<2,5
56	4,9	**209**	<2,5	**362**	<2,5
57	<2,5	**210**	<2,5	**363**	<2,5
58	3,7	**211**	<2,5	**364**	<2,5
59	41,5	**212**	<2,5	**365**	<2,5
60	45,7	**213**	<2,5	**366**	<2,5
61	13,3	**214**	<2,5	**367**	<2,5
62	13,2	**215**	<2,5	**368**	<2,5
63	37,3	**216**	<2,5	**369**	<2,5
64	67,5	**217**	<2,5	**370**	<2,5
65	<2,5	**218**	<2,5	**371**	<2,5
66	<2,5	**219**	<2,5	**372**	<2,5
67	<2,5	**220**	<2,5	**373**	<2,5
68	<2,5	**221**	<2,5	**374**	<2,5

Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
69	6,9	**222**	<2,5	**375**	<2,5
70	5,1	**223**	<2,5	**376**	<2,5
71	9,1	**224**	<2,5	**377**	<2,5
72	<2,5	**225**	<2,5	**378**	<2,5
73	3,2	**226**	<2,5	**379**	<2,5
74	4,0	**227**	<2,5	**380**	<2,5
75	<2,5	**228**	5,9	**381**	<2,5
76	<2,5	**229**	<2,5	**382**	<2,5
77	<2,5	**230**	<2,5	**383**	<2,5
78	13,4	**231**	<2,5	**384**	<2,5
79	<2,5	**232**	<2,5	**385**	<2,5
80	3,5	**233**	<2,5	**386**	<2,5
81	<2,5	**234**	<2,5	**387**	<2,5
82	<2,5	**235**	<2,5	**388**	<2,5
83	<2,5	**236**	<2,5	**389**	2,9
84	9,3	**237**	<2,5	**390**	<2,5
85	5,1	**238**	<2,5	**391**	<2,5
86	<2,5	**239**	<2,5	**392**	<2,5
87	<2,5	**240**	<2,5	**393**	<2,5
88	<2,5	**241**	<2,5	**394**	<2,5
89	<2,5	**242**	<2,5	**395**	<2,5
90	2,9	**243**	<2,5	**396**	<2,5
91	<2,5	**244**	<2,5	**397**	<2,5
92	<2,5	**245**	<2,5	**398**	<2,5
93	<2,5	**246**	3,8	**399**	<2,5
94	<2,5	**247**	<2,5	**400**	<2,5
95	<2,5	**248**	<2,5	**401**	<2,5
96	<2,5	**249**	<2,5	**402**	<2,5
97	<2,5	**250**	<2,5	**403**	<2,5
98	<2,5	**251**	<2,5	**404**	<2,5
99	<2,5	**252**	<2,5	**405**	<2,5
100	<2,5	**253**	<2,5	**406**	<2,5
101	<2,5	**254**	<2,5	**407**	<2,5
102	<2,5	**255**	<2,5	**408**	<2,5

Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
103	<2,5	**256**	<2,5	**409**	<2,5
104	<2,5	**257**	<2,5	**410**	<2,5
105	<2,5	**258**	<2,5	**411**	<2,5
106	<2,5	**259**	<2,5	**412**	<2,5
107	<2,5	**260**	2,5	**413**	<2,5
108	11,3	**261**	<2,5	**414**	<2,5
109	3,9	**262**	<2,5	**415**	<2,5
110	<2,5	**263**	<2,5	**416**	<2,5
111	36,4	**264**	<2,5	**417**	<2,5
112	20,8	**265**	<2,5	**418**	<2,5
113	<2,5	**266**	<2,5	**419**	<2,5
114	<2,5	**267**	<2,5	**420**	<2,5
115	<2,5	**268**	<2,5	**421**	<2,5
116	<2,5	**269**	<2,5	**422**	<2,5
117	<2,5	**270**	<2,5	**423**	<2,5
118	<2,5	**271**	<2,5	**424**	<2,5
119	<2,5	**272**	<2,5	**425**	<2,5
120	<2,5	**273**	<2,5	**426**	<2,5
121	<2,5	**274**	<2,5	**427**	<2,5
122	<2,5	**275**	<2,5	**428**	<2,5
123	<2,5	**276**	<2,5	**429**	<2,5
124	<2,5	**277**	<2,5	**430**	<2,5
125	<2,5	**278**	<2,5	**431**	<2,5
126	<2,5	**279**	<2,5	**432**	2,8
127	<2,5	**280**	<2,5	**433**	<2,5
128	<2,5	**281**	<2,5	**434**	3,0
129	4,4	**282**	<2,5	**435**	<2,5
130	<2,5	**283**	<2,5	**436**	<2,5
131	<2,5	**284**	<2,5	**437**	<2,5
132	<2,5	**285**	<2,5	**438**	3,5
133	10,9	**286**	<2,5	**439**	<2,5
134	<2,5	**287**	<2,5	**440**	<2,5
135	<2,5	**288**	<2,5	**441**	<2,5
136	<2,5	**289**	4,3	**442**	<2,5

Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
137	<2,5	**290**	<2,5	**443**	<2,5
138	5,2	**291**	<2,5	**444**	<2,5
139	3,2	**292**	<2,5	**445**	<2,5
140	7,4	**293**	<2,5	**446**	21,4
141	10,3	**294**	<2,5	**447**	<2,5
142	<2,5	**295**	<2,5	**448**	<2,5
143	<2,5	**296**	<2,5	**449**	<2,5
144	<2,5	**297**	<2,5	**450**	<2,5
145	3,1	**298**	<2,5	**451**	<2,5
146	<2,5	**299**	<2,5	**452**	<2,5
147	<2,5	**300**	<2,5	**453**	<2,5
148	<2,5	**301**	<2,5	**454**	<2,5
149	<2,5	**302**	<2,5	**455**	<2,5
150	4,1	**303**	<2,5	**456**	<2,5
151	<2,5	**304**	<2,5	**457**	<2,5
152	<2,5	**305**	<2,5	**458**	<2,5
153	2,7	**306**	<2,5	**459**	<2,5
462	<2,5	**516**	<2,5	**570**	2,7
463	<2,5	**517**	<2,5	**571**	2,9
464	<2,5	**518**	<2,5	**572**	<2,5
465	<2,5	**519**	<2,5	**573**	<2,5
466	<2,5	**520**	<2,5	**574**	<2,5
467	<2,5	**521**	<2,5	**575**	<2,5
468	<2,5	**522**	8,6	**576**	<2,5
469	<2,5	**523**	4,9	**577**	<2,5
470	<2,5	**524**	<2,5	**578**	<2,5
471	<2,5	**525**	<2,5	**579**	<2,5
472	<2,5	**526**	<2,5	**580**	<2,5
473	<2,5	**527**	<2,5	**581**	<2,5
474	8,1	**528**	<2,5	**582**	<2,5
475	4,2	**529**	<2,5	**583**	<2,5
476	<2,5	**530**	<2,5	**584**	<2,5
477	<2,5	**531**	<2,5	**585**	<2,5
478	<2,5	**532**	<2,5	**586**	<2,5

Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
479	<2,5	**533**	<2,5	**587**	<2,5
480	<2,5	**534**	<2,5	**588**	<2,5
481	<2,5	**535**	<2,5	**589**	<2,5
482	<2,5	**536**	<2,5	**590**	<2,5
483	<2,5	**537**	<2,5	**591**	<2,5
484	<2,5	**538**	<2,5	**592**	2,8
485	<2,5	**539**	<2,5	**593**	<2,5
486	<2,5	**540**	<2,5	**594**	<2,5
487	<2,5	**541**	<2,5	**595**	<2,5
488	<2,5	**542**	<2,5	**596**	<2,5
489	<2,5	**543**	<2,5	**597**	<2,5
490	<2,5	**544**	<2,5	**598**	<2,5
491	<2,5	**545**	<2,5	**599**	<2,5
492	<2,5	**546**	<2,5	**600**	<2,5
493	<2,5	**547**	<2,5	**601**	<2,5
494	<2,5	**548**	<2,5	**602**	<2,5
495	<2,5	**549**	<2,5	**603**	<2,5
496	<2,5	**550**	<2,5	**604**	<2,5
497	<2,5	**551**	<2,5	**605**	<2,5
498	<2,5	**552**	<2,5	**606**	3,8
499	<2,5	**553**	<2,5	**607**	3,5
500	<2,5	**554**	<2,5	**608**	2,5
501	<2,5	**555**	<2,5	**609**	<2,5
502	<2,5	**556**	<2,5	**610**	<2,5
503	<2,5	**557**	<2,5	**611**	<2,5
504	<2,5	**558**	<2,5	**612**	<2,5
505	<2,5	**559**	<2,5	**613**	<2,5
506	<2,5	**560**	<2,5	**614**	<2,5
507	<2,5	**561**	<2,5	**615**	2,8
508	<2,5	**562**	<2,5	**616**	<2,5
509	<2,5	**563**	<2,5	**617**	<2,5
510	<2,5	**564**	<2,5	**618**	<2,5
511	<2,5	**565**	<2,5	**619**	<2,5
512	<2,5	**566**	<2,5	**620**	<2,5

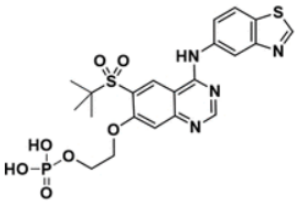
Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de RIPK2 (nM)
513	<2,5	**567**	<2,5	**621**	<2,5
514	<2,5	**568**	<2,5	**622**	<2,5
515	<2,5	**569**	<2,5	**460**	<2,5

Ejemplo 49: Inhibición de la señalización de NOD2 humano

Materiales: células HEK293 que expresan NOD2 humano, células HEK-Blue™-hNOD2, desarrolladas por Invivogen (número de catálogo: hkb-hnod2) utilizando la cotransfección del gen NOD2 humano y un gen indicador de fosfatasa alcalina embrionaria secretada optimizada (SEAP) en células HEK293. El medio de mantenimiento celular consistió en DMEM (Giboc, 21063-029), FBS inactivado por calor, penicilina (100 U/ml), estreptomicina (100 µg/ml), normocina (100 µg/ml), blasticidina (30 µg/ml) y zeocina (100 µg/ml). Se transfirieron células HEK-Blue™-hNOD2 a un medio de ensayo que consistía en DMEM (Giboc, 21063-029), FBS inactivado por calor, penicilina (100 U/ml) y estreptomicina (100 µg/ml) antes de la estimulación. La estimulación con un ligando de NOD2, L18-MDP (Invivogen, número de catálogo: tlrl-lmdp) activó NF-κB y AP-1, lo que indujo la producción de SEAP. Los niveles de SEAP se determinaron con la detección HEK-Blue™ (conocida como solución QUANTI-Blue), un medio de cultivo celular que permite la detección en tiempo real de SEAP. La solución QUANTI-Blue se preparó añadiendo 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de H_2O estéril. Los compuestos de prueba se prepararon en una solución de DMSO 10 mM y se diluyeron en serie en 10 puntos usando una dilución triple en una placa de 384 pocillos usando un TECAN EVO200.

Método: en una placa de 384 pocillos, se dispensaron 40 nl del compuesto de prueba usando Echo550. Se prepararon células HEK-Blue™-hNOD2 (Invivogen) en una suspensión celular y se dispensaron 40 µl de la suspensión celular (12500 células por pocillo) en la placa de 384 pocillos. Para activar la señalización de NOD2, se añadieron 40 nl de L18-MDP (concentración final de 0,5 ng/ml) y la placa se incubó a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante 24 horas. Transcurridas 24 horas de incubación, se transfirieron 5 µl del sobrenadante de células HEK-Blue hNOD2 inducidas a una nueva placa de 384 pocillos, se centrifugó y se añadieron 45 µl de solución QUANTI-Blue por pocillo y se incubó durante 3 horas a 37 °C. Los niveles de SEAP se midieron utilizando un Ensight a 620 nm. El porcentaje de inhibición de la señalización de NOD2 se determinó utilizando la siguiente ecuación: (control alto – señal del compuesto de prueba)/(control alto – control bajo) X 100. El control alto de la reacción se determinó utilizando pocillos con DMSO, células, L18-

MDP y solución QUANTI-Blue. El control bajo de la reacción se determinó utilizando pocillos con DMSO, células y solución QUANTI-Blue. Se utilizó un ajuste de curva de 4 parámetros para determinar la concentración del compuesto de prueba que da como resultado una reducción del 50 % de la señalización de NOD2 humano impulsada por L18-MDP. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Usando el ensayo descrito anteriormente, también se evaluó la inhibición de la señalización de hNOD2 para GSK 2983559 (Haile *et al*., *J. Med. Chem.* 2019, 62, 14, 6482-6494), un conocido inhibidor de la cinasa RIPK2:  .

A diferencia de los inhibidores del andamiaje de RIPK2 de la presente divulgación, que presentan valores de CI_{50} de inhibición de hNOD2 deseables (véase la Tabla 5), se determinó que los valores de CI_{50} de inhibición de hNOD2 para GSK 2983559 fueron superiores a 10 µM.

Ejemplo 50: Inhibición de la secreción de TNF-alfa en sangre humana entera

Materiales: el medio de ensayo consistió en medio RPMI 1640 (número de catálogo: 11875119) y 10 % de FBS inactivado por calor (Cytvia). El ensayo de biomarcadores U-PLEX (n.º de catálogo K15067L-4) para detectar los niveles de TNF-alfa se adquirió de Meso Scale Discovery. Se obtuvo sangre entera heparinizada de donantes/voluntarios sanos a través de Research Blood Components, LLC.

Método: la sensibilización de sangre entera humana con IFN-gamma (número de catálogo: 285-IF-100) seguida de estimulación con un ligando de NOD2, L18-MDP (Invivogen, número de catálogo: tlrl-lmdp), produjo la secreción de TNF-alfa. Los compuestos de prueba se prepararon en una solución de DMSO 10 mM y se diluyeron en serie en 9 puntos usando una dilución triple en una placa de 96 pocillos. Se preparó una solución madre de trabajo x10 de IFN-gamma humano recombinante (concentración final de 10 ng/ml) en medio de ensayo y se usó para preparar una solución x10 del compuesto de prueba. Se añadieron 20 ul de IFN-gamma x10 y el compuesto de prueba (o control DMSO) a una placa de 96 pocillos. Se dispensaron 160 ul de sangre entera heparinizada obtenida de donantes sanos en pocillos individuales de la placa de 96 pocillos y se colocaron en un agitador de placas (150 rpm) y se incubaron durante 60 min a 37 °C en una incubadora de CO_2. Posteriormente, se añadieron 20 ul de L18-MDP (concentración final de 100 ng/ml) a los pocillos apropiados y se incubaron adicionalmente durante 16 horas en un agitador de placas (150 rpm) a 37 °C en una incubadora de CO_2. La concentración

final de DMSO fue del 0,05 % (v/v) en todos los pocillos. Tras la incubación, se añadieron 100 µl de DPBS por pocillo, se mezclaron por agitación a 500 rpm durante 2 minutos, tras lo que se centrifugaron (400 xg durante 10 minutos) y se recogieron los sobrenadantes. El TNF-alfa en los sobrenadantes se midió utilizando un inmunoensayo MSD (MesoScale Discovery). Se utilizó un ajuste de curva de 4 parámetros para determinar la concentración del compuesto de prueba que da como resultado una reducción del 50 % de la concentración de TNF-alfa en el sobrenadante con respecto a los controles del ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

Ejemplo 51: Inhibición de la interacción de RIPK2 con XIAP

Se generó un ensayo que mide la interacción entre las proteínas RIPK2 y XIAP utilizando el sistema de interacción proteína:proteína NanoBRET (Promega), que mide la transferencia de energía desde una proteína donante bioluminiscente (proteína de fusión NanoLuc) a una proteína aceptora fluorescente (proteína de fusión Halotag). En este ensayo, al extremo C de XIAP de longitud completa se le añadió la proteína de fusión NanoLuc y al extremo N de RIPK2 de longitud completa se le añadió la proteína de fusión HaloTag. El medio de ensayo consistió en medio de suero reducido Opti-MEM I sin rojo de fenol más un 4 % de FBS inactivado por calor. Los reactivos de transfección se combinaron en un tubo de microcentrífuga de la siguiente manera: 400 ul de medio de ensayo, 8 µl de vector con extremo N de la proteína de fusión de RIPK2 y HaloTag (concentración de vector a 1 µg/µl), 0,8 ul de vector con extremo C de la proteína de fusión de XIAP y NanoLuc (concentración de vector a 1 µg/µl) y 24 µl de reactivo de transfección FuGENE HD (Promega, número de catálogo E2312). El sistema de detección NanoBRET Nano-Glo se adquirió de Promega (número de catálogo N1663) y contenía el ligando HaloTag NanoBRET 618 y el sustrato NanoBRET Nano-Glo. Los compuestos de prueba se prepararon en una solución de DMSO 10 mM y se diluyeron en serie en 10 puntos usando una dilución triple en una placa de 384 pocillos usando un TECAN EVO200.

Método: las células HEK293T se transfectaron con los vectores de fusión de RIPK2-HaloTag y de fusión XIAP-NanoLuc en suspensión. En resumen, se preparó en un tubo de 50 ml una suspensión celular de 16 ml de células HEK293T (densidad final de 125.000 células/ml) en medio de ensayo. Los reactivos de transfección se mezclaron previamente y se incubaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación, se añadió gota a gota la mezcla de reactivos de transfección total a los 16 ml de suspensión celular y se mezcló suavemente. Se sembraron 40 µl de las células y la suspensión del reactivo de transfección en una placa blanca de 384 pocillos y se incubaron a 37 °C en una incubadora de CO_2 durante 24 horas. Al día siguiente, las células transfectadas se trataron primero con el compuesto de prueba

(volumen total de 40 nl) y se incubaron durante 2 horas, seguido de la adición del ligando HaloTag NanoBRET 618 (100 nM, volumen total de 40 nl) y se incubaron nuevamente durante 2 horas. Finalmente, se añadió una solución x3 de sustrato NanoBRET Nano-Glo en medio sérico reducido Opti-MEM I (sin rojo de fenol; 20 µl de volumen total) a cada pocillo y se incubó durante 2-3 minutos a temperatura ambiente. A continuación, se midió la placa usando un filtro de 460 nm (emisión del donante) y un filtro de 618 nm (emisión del aceptor) en un lector de placas multimodo EnVision (PerkinElmer). Los valores de la relación de NanoBRET se determinaron dividiendo el valor de emisión del aceptor entre el valor de emisión del donante para cada muestra. Se utilizó un ajuste de curva de 4 parámetros para determinar la concentración del compuesto de prueba que da como resultado una reducción del 50 % de la interacción entre las proteínas RIPK2 y XIAP en relación con los controles del ensayo. Los resultados se muestran en la Tabla 7.

Usando el ensayo descrito anteriormente, también se evaluó la inhibición de la interacción entre las proteínas RIPK2 y XIAP para GSK 2983559. A diferencia de los inhibidores del andamiaje de RIPK2 de la presente divulgación, GSK 2983559 no mostró inhibición de la interacción entre las proteínas RIPK2 y XIAP.

Tabla 5.

Número de compuesto	**CI_{50} de hNOD2 (nM)**	**Número de compuesto**	**CI_{50} de hNOD2 (nM)**	**Número de compuesto**	**CI_{50} de hNOD2 (nM)**
8	11,4	**496**	0,5	**559**	1,0
20	21,7	**497**	0,6	**560**	8,9
38	9,0	**498**	0,4	**561**	15,4
43	39,3	**499**	1,1	**562**	1,2
78	32,7	**500**	0,4	**563**	1,9
82	1,9	**501**	2,2	**564**	10,8
83	5,9	**502**	0,8	**565**	6,9
84	19,2	**503**	0,2	**566**	11,1
86	0,7	**504**	0,2	**567**	9,8
91	0,5	**505**	3,5	**568**	24,4
92	6,6	**506**	2,2	**569**	10,4
99	0,3	**507**	0,3	**570**	10,5
113	2,2	**508**	2,5	**571**	4,5
174	0,2	**509**	14,2	**572**	1,1
179	38,1	**510**	8,4	**573**	1,0
182	2,0	**511**	8,0	**574**	3,2
197	4,0	**512**	2,4	**575**	2,2

Número de compuesto	CI_{50} de hNOD2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de hNOD2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de hNOD2 (nM)
215	3,2	**513**	3,1	**576**	5,2
239	2,9	**514**	1,5	**577**	2,0
253	7,2	**515**	1,4	**578**	0,7
299	3,4	**516**	1,0	**579**	0,8
306	1,3	**517**	2,7	**580**	1,2
359	0,5	**518**	1,5	**581**	1,2
360	0,2	**519**	0,6	**582**	0,6
413	2,5	**520**	0,7	**583**	1,2
429	1,6	**521**	2,2	**584**	1,3
441	0,2	**522**	25,8	**585**	0,9
442	0,2	**523**	18,5	**586**	0,6
443	1,1	**524**	0,7	**587**	28,6
462	7,5	**525**	5,5	**588**	36,0
463	4,0	**526**	16,1	**589**	48,6
464	0,5	**527**	0,7	**590**	31,2
465	0,2	**528**	0,8	**591**	46,7
466	2,5	**529**	14,3	**592**	80,2
467	1,7	**530**	21,5	**593**	6,7
468	2,1	**531**	41,6	**594**	27,0
469	1,6	**532**	16,9	**595**	19,3
470	1,1	**533**	10,4	**596**	0,7
471	9,9	**534**	6,0	**597**	1,3
472	0,3	**535**	0,8	**598**	2,3
473	7,8	**536**	0,7	**599**	1,7
474	95,6	**537**	0,4	**600**	1,4
475	54,0	**538**	0,2	**601**	1,4
476	5,9	**539**	1,2	**602**	8,0
477	5,4	**540**	0,5	**603**	2,5
478	26,0	**541**	0,3	**604**	12,4
479	1,4	**542**	0,2	**605**	15,6
480	0,8	**543**	1,2	**606**	0,8
481	4,2	**544**	2,0	**607**	6,1
482	0,3	**545**	1,8	**608**	1,6
483	0,6	**546**	1,4	**609**	46,3

Número de compuesto	CI_{50} de hNOD2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de hNOD2 (nM)	Número de compuesto	CI_{50} de hNOD2 (nM)
484	0,4	**547**	1,3	**610**	2,1
485	0,3	**548**	0,9	**611**	0,9
486	1,8	**549**	18,2	**612**	3,6
487	0,3	**550**	11,0	**613**	4,6
488	0,2	**551**	1,7	**614**	3,7
489	0,1	**552**	1,7	**615**	17,5
490	0,1	**553**	5,6	**616**	22,4
491	0,1	**554**	4,9	**617**	1,1
492	3,7	**555**	0,1	**618**	0,3
493	0,2	**556**	0,9	**619**	1,4
494	0,4	**557**	0,3	**620**	6,7
495	0,5	**558**	0,7	**621**	11,7
				622	2,0

Tabla 6.

Número de compuesto	TNFα de sangre humana entera CI_{50} (nM)	Número de compuesto	TNFα de sangre humana entera CI_{50} (nM)	Número de compuesto	TNFα de sangre humana entera CI_{50} (nM)
8	103	**174**	2	**441**	6
20	12	**179**	6	**442**	7
38	5	**182**	14	**443**	83
43	5	**197**	24	**465**	2,6
78	7	**215**	55	**468**	8,4
82	4	**239**	37	**472**	4,1
83	3	**253**	7	**492**	5,9
84	4	**299**	49	**543**	3
86	9	**306**	8	**544**	4,5
91	6	**359**	4	**545**	5,9
92	40	**360**	7	**546**	4
99	8	**413**	13	**559**	2
113	14	**429**	18		

Tabla 7.

Número de compuesto	CI_{50} (nM) del andamiaje de NanoBRET	Número de compuesto	CI_{50} (nM) del andamiaje de NanoBRET	Número de compuesto	CI_{50} (nM) del andamiaje de NanoBRET
8	6	**469**	6,6	**513**	34,4
20	144	**470**	13,1	**515**	170,4
38	54	**471**	1023,1	**516**	102,8
43	218	**472**	13,3	**517**	311,4
78	37	**473**	171,0	**518**	26,9
82	6	**474**	620,5	**523**	132,9
83	29	**476**	52,1	**529**	75,0
84	37	**477**	38,7	**530**	94,3
86	12	**479**	5,8	**543**	77,5
91	12	**481**	4,5	**544**	123,2
92	132	**482**	4,6	**545**	183,6
99	15	**487**	47,5	**546**	203,7
113	33	**488**	3,4	**547**	153,0
174	5	**489**	7,1	**548**	108,0
179	465	**490**	24,2	**551**	87,1
182	18	**492**	22,0	**552**	60,9
197	93	**494**	20,5	**555**	7,3
215	39	**495**	70,8	**556**	42,1
239	20	**496**	127,0	**557**	35,1
253	174	**497**	10,8	**558**	57,3
299	73	**498**	13,7	**559**	95,8
359	14	**499**	21,9	**560**	300,7
360	8	**500**	7,4	**562**	61,1
413	27	**501**	62,9	**563**	176,2
429	44	**502**	17,5	**566**	459,0
441	8	**503**	63,1	**568**	179,0
442	3	**504**	3,4	**572**	37,2
443	11	**505**	128,0	**581**	61,4
464	7,5	**506**	73,6	**582**	36,3
465	4,2	**509**	188,7	**583**	42,4
466	48,0	**510**	172,1	**584**	44,6
467	30,2	**512**	57,6	**585**	29,3
468	69,1				

Ejemplo 52: Inhibición *in vivo* de la proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1)

Los compuestos de la divulgación se probaron para determinar su capacidad para inhibir la actividad de RIPK2 *in vivo*, medida por los niveles plasmáticos de citocina MCP-1. Se administraron a ratones C57BL/6 por vía oral los compuestos de la divulgación una hora antes de la administración intraperitoneal de muramildipéptido (MDP), un agonista de NOD2. La inyección intraperitoneal (i.p.) de MDP en ratones induce un aumento en los niveles circulantes de citocinas proinflamatorias, tales como la MCP-1, de una manera dependiente de RIPK2. Esta exposición aguda a MDP de los ratones representa un modelo de detección para medir la capacidad de los compuestos para inhibir RIPK2 *in vivo*.

Materiales: se adquirieron ratones hembra C57BL/6 (6-13 semanas de vida) del Laboratorio Jackson. Todos los ratones se mantuvieron bajo un ciclo de luz/oscuridad de 12 h y recibieron comida y agua a voluntad. El muramildipéptido (MDP) se adquirió de Invivogen (número de catálogo tlrl-mdp; n.º de lote 6231-43-02). La MCP-1 de ratón se midió utilizando el kit U-PLEX MSD (Meso Scale Discovery (MSD), número de catálogo K15069M-2). La carboximetilcelulosa se adquirió de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo C5678-500 ml), El Tween80 se adquirió de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo P1754-500 ml), la (hidroxipropil)-β-ciclodextrina (HP-β-CD) se adquirió de Sigma-Aldrich (n.º de catálogo C332607-500G), el PBS se adquirió de Thermo Fisher Scientific (n.º de catálogo 14190250).

Métodos:

Formulación de dosificación oral

El vehículo se preparó mezclando carboximetilcelulosa y Tween80 para lograr una solución final de 0,5 % de CMC o 20 % de HP-β-CD en agua. Los compuestos de la divulgación se pesaron y se mezclaron con el vehículo para producir suspensiones de trabajo finales. Se prepararon suspensiones de trabajo de los compuestos una vez al comienzo del estudio, y se agitaron y sometieron a ultrasonidos antes de cada dosificación para garantizar que el material estuviera en suspensión fina.

Dosificación oral y administración de MDP

Los ratones se aclimataron a las instalaciones durante al menos 5 días antes del inicio del estudio. En el día 0, se pesaron los ratones y se repartieron equitativamente entre los grupos para lograr un peso promedio similar en todos los grupos al comienzo del estudio. La dosificación oral (v.o.) de los compuestos de la divulgación se administró como se muestra en la Tabla 8. En el día 0, hora -1 (1 hora antes de la inyección de MDP), todos los ratones recibieron una única dosis v.o. con vehículo o un compuesto de la divulgación. En la hora 0 (1 hora después de la

dosificación), a los ratones se les inyectó por vía intraperitoneal (i.p.) 8 mpk de MDP en PBS. Dos horas después de la inyección de MDP (3 horas después del tratamiento farmacológico), se recogió sangre mediante punción cardíaca de todos los ratones en tubos de recogida de microtainer con EDTA. Se preparó plasma a partir de sangre y se almacenó a -80 °C.

Medición de MCP-1 plasmática

Los niveles de MCP-1 en plasma de ratón se midieron utilizando el kit U-PLEX MSD de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se realizó un único análisis para cada muestra. Las concentraciones se determinaron en relación con una curva de calibración patrón y los niveles totales de analito en pg/ml.

Los datos de MCP-1 en pg/ml se normalizaron en GraphPad Prism 9.2 usando la función de normalización e introduciendo los grupos de control de inhibición del 0 % y del 100 % para el estudio. El 0 % de inhibición se definió como la media de MCP-1 en pg/ml en el grupo de vehículo MDP, y el 100 % de inhibición se definió como la media de MCP-1 en pg/ml en el grupo de vehículo no estimulado.

Los resultados se muestran en la Tabla 8. En los ratones tratados con MDP, los compuestos 38, 91, 113, 86, 99, 359, 360 y 581 inhibieron la producción (más del 50 % de inhibición) de la citocina MCP-1.

Tabla 8.

Número de compuesto	% de Inhibición de MCP-1	Dosis, mg/kg
38	99	10
83	sin efecto	3
91	99	3
113	82	10
86	101	3
99	111	3
359	88	10
360	93	10
581	75	3

Las enseñanzas de todas las patentes, solicitudes publicadas y referencias citadas en el presente documento se han incorporado por referencia en su totalidad al presente documento.

Si bien esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencias a realizaciones de ejemplo de la misma, los expertos en la técnica entenderán que se pueden realizar varios cambios en la forma y los detalles sin apartarse del alcance de la invención abarcado por las reivindicaciones adjuntas.