DERIVADOS DE ESPIRO COMO ACTIVADORES/MODULADORES M4 Y USOS DE ESTOS

CAMPO

La presente descripción se relaciona generalmente con compuestos de piridina azaespiro novedosos que son agonistas/activadores/moduladores del receptor muscarínico M4 y son útiles en el tratamiento de enfermedades y trastornos mediados por M4, pero no se limitan a esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, psicosis relacionada con demencia, demencia con cuerpos de Lewy, enfermedad de Parkinson y disfunción ejecutiva y de memoria relacionada, trastorno bipolar, agitación, y psicosis asociada con estos.

ANTECEDENTES

Los pacientes con esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, depresión y varias otras enfermedades neurológicas/neurodegenerativas frecuentemente sufren de disfunciones cognitivas y conductuales que dan lugar a alteraciones debilitantes en su vida diaria. A lo largo de los años, se descubrieron muchos tratamientos farmacológicos que proporcionan cierta mejora en la función cognitiva y conductual. Sin embargo, la mejora es,

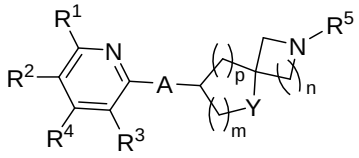
en el mejor de los casos, modesta y, como frecuentemente es el caso, los efectos adversos subyacentes que limitan la dosis asociados con estos tratamientos, incluidos los efectos secundarios extrapiramidales y metabólicos, conducen a una respuesta parcial y al incumplimiento.

El receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR, por sus siglas en inglés) es un mecanismo viable para tratar tales enfermedades. Existen cinco subtipos de mAChR (M1-M5) que se identificaron y forman parte de la superfamilia del receptor acoplado a proteína G (GPCR, por sus siglas en inglés). Estos subtipos se distribuyen ampliamente por la periferia y el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés), y los subtipos M1 y M4 se expresan predominantemente en el CNS. El agonista M4 HTL0016878 que se está desarrollando para el tratamiento de los principales síntomas de la enfermedad de Alzheimer entró en un estudio clínico de fase 2.

Por lo tanto, existe una necesidad de agonistas de los receptores muscarínicos M4 para tratar enfermedades y trastornos mediados por M4 tales como la enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, enfermedad de Alzheimer y otras descritas en la presente.

SUMARIO

En la presente se proporcionan compuestos que tienen una estructura de la Fórmula (I):

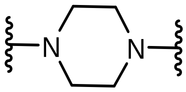
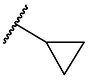
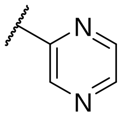
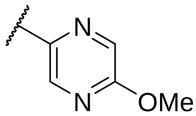
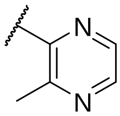
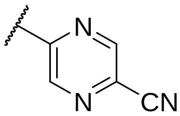
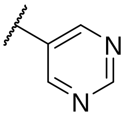
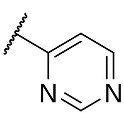
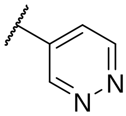
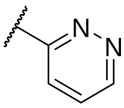
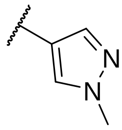
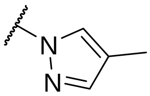
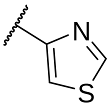
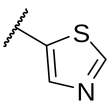
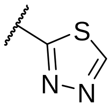
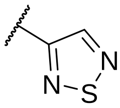
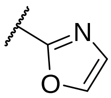
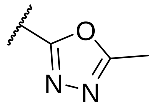
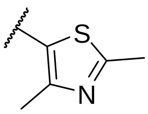
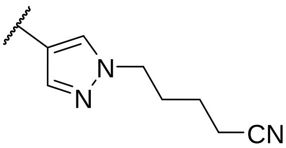
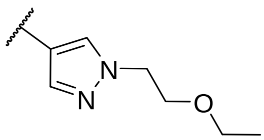
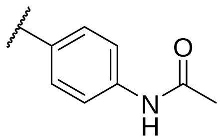
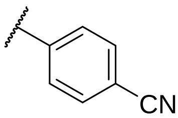
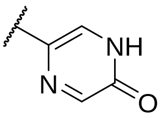
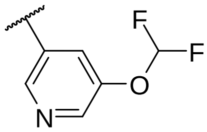
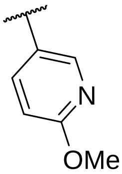
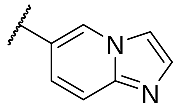
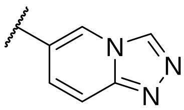
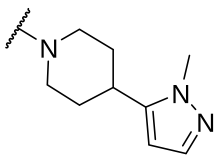
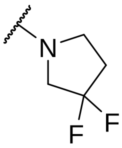
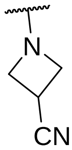
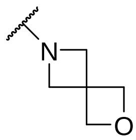
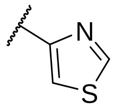
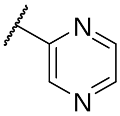
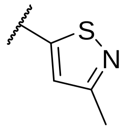
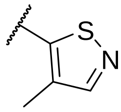
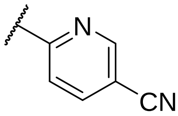


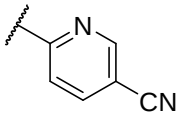
(I), o un *N*-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del *N*-óxido de este, en donde: A es un heterociclo de 6-8 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno del anillo y se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^A; cada R^A es independientemente alquilo C_{1-3}, halógeno, =O, OH, hidroxialquilo C_{1-3}, o haloalquilo C_{1-3}; Y es un enlace, S, O, CH_2, CHF, CF_2, o C(OH)H; m es 1 o 2; n es 1 o 2; p es 1 o 2; R^1 es H, halógeno, CN, OH, NO_2, –$N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros o -$[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclo y el heteroarilo comprenden cada uno 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R^1 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros, -$[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, -NH-cicloalquilo C_{3-6}, --NH-arilo C_{6-10}, -NH-heterociclo de 4-8 miembros, -NH-heteroarilo de 5-10 miembros, -N(alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-6}, -N(alquilo

C_{1-6})-arilo C_{6-10}, -N(alquilo C_{1-6})-heterociclo de 4-8 miembros, o -N(alquilo C_{1-6})-heteroarilo de 5-10 miembros, R^1 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH, =O, SO_2, y alquilo C_{1-3}; R^2 es H, halógeno, CN, OH, –N(R^6)(R^7), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclo de 4-8 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S; R^3 es halógeno, alquileno C_{0-6}-CN, OH, –N(R^6)(R^7), alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-C(O)NHalquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-Cyc, O-alquileno C_{0-6}-Cyc, NH-Cyc, N(alquilo C_{1-6})-Cyc, o C(O)Cyc; Cyc es cicloalquilo C_{3-12}, heterocicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-12}, heteroespirocicloalquilo C_{5-12}, arilo C_{6-10}, heterociclo de 3-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, el heterociclo o heteroarilo comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S, y Cyc se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes R^{3a}; cada R^{3a} se selecciona independientemente de halógeno, CN, OH, =O, =N(alquilo C_{1-6}), SO_2, alquilo C_{1-6}, alqueno C_{2-10}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-C(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-NH_2, alquileno C_{0-6}-NH(alquilo C_{1-6}),

alquileno C_{0-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-SO_2alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-$C(O)NH_2$, alquileno C_{0-6}-C(O)NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{0-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-COOH, alquileno C_{0-6}-CO_2alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-6}, y alquileno C_{0-6}-heterociclo de 3-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S; R^4 es H, halógeno, CN, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}; R^5 es -CO_2-Z, o un bioisóstero de este; cada R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo C_{1-6}, C(O)-alquilo C_{1-6}, espiro o cicloalquilo C_{8-14} bicíclico, heterociclo de 8-14 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R^6 o R^7 es distinto de H, se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, =O, SO_2, OH, alquileno C_{0-6}-NH_2, alquileno C_{0-6}-NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{0-6}-SO_2alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}, o

R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 0-2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados de N, O, y S; y Z es alquilo C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-6}, o alquino C_{2-6}, y Z se sustituye con 0, 1, 2, o 3 alcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6}; con la condición de que cuando R^1 y R^4 son cada uno H, m y p son cada uno 1,

y A es  , y (a) R^2 es H, Y es CH_2, n es 1, y R^3 es CH_3, OCH_3,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , o (b) R^2 es F, Y es CH_2, n es 1, y R^3 es  , o (c) R^2 es H, Y es un enlace, n es 1, y R^3 es  ,  ,  , o  , o (d) R^2 es H, Y es un enlace, n es 2, y R^3 es



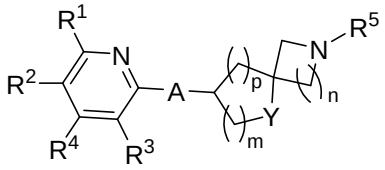
, entonces R^5 no es $CO_2CH_2CH_3$ o $CO_2CH(CH_3)_3$. En algunas modalidades, uno o más H, que incluyen, pero no se limitan a, aquellos presentes en cualquier grupo R^1, R^2, R^3, y/o R^4, pueden reemplazarse con una D.

Además se proporcionan en la presente composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos descritos en la presente. También se proporcionan métodos para tratar una enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) asociado con una actividad aberrante del receptor M4 en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se describe en la presente.

Aspectos y ventajas adicionales resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada junto con las figuras. Si bien los compuestos y métodos descritos en la presente son susceptibles de presentarse en diversas formas, la descripción con referencia a esta incluye casos específicos en el entendido de que la descripción es ilustrativa y no pretende limitar la invención a los casos específicos descritos en la presente.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Se proporciona en la presente compuestos que tienen una estructura de la Fórmula (I):



(I), o una sal farmacéuticamente aceptable de estos. En la presente, también se proporcionan compuestos que actúan sobre los receptores M4. Los compuestos descritos en la presente se pueden usar para tratar enfermedades mediadas por M4 o asociadas a M4.

Definiciones químicas

Como se usa en la presente, el término “alquilo” se refiere a grupos hidrocarbonados saturados de cadena lineal y ramificada que contienen de uno a treinta átomos de carbono, por ejemplo, de uno a veinte átomos de carbono, o de uno a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquilo tiene “n” átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C_6 se refiere a un grupo alquilo que tiene 6 átomos de carbono. El alquilo C_{1-7} se refiere a un grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el rango (es decir, 1 a 7 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 átomos de carbono).

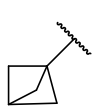
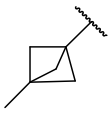
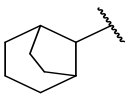
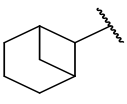
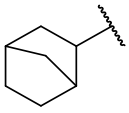
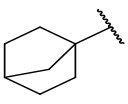
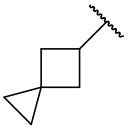
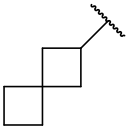
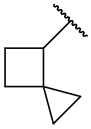
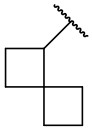
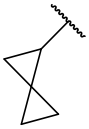
Los ejemplos no limitantes de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo (2-metilpropilo), y t-butilo (1,1-dimetiletilo). A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo alquilo puede ser un grupo alquilo no sustituido o un grupo alquilo sustituido.

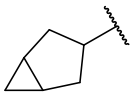
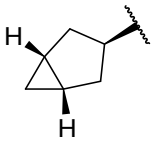
Como se usa en la presente, el término “alquileno” se refiere a un radical alifático saturado bivalente. El término C_n significa que el grupo alquileno tiene “n” átomos de carbono, p. ej., un alquileno C_1 es CH_2. Por ejemplo, alquileno C_{1-6} se refiere a un grupo alquileno que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el rango, así como todos los subgrupos, tal como se describió anteriormente para los grupos “alquilo”. Un alquileno C_0 indica un enlace directo (es decir, ningún enlazador alquileno).

Como se usa en la presente, el término “alqueno” o “alquenilo” se define idénticamente como “alquilo” excepto que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a treinta átomos de carbono, por ejemplo, dos a veinte átomos de carbono, o dos a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquenilo tiene “n” átomos de carbono. Por ejemplo, alquenilo C_4 se refiere a un grupo alquenilo que tiene 4 átomos de carbono. El alquenilo C_{2-7} se refiere a un grupo alquenilo que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el rango (es decir, 2 a 7

átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 átomos de carbono). Los grupos alquenilo específicamente contemplados incluyen etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, y butenilo. A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo alquenilo puede ser un grupo alquenilo no sustituido o un grupo alquenilo sustituido. A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo alquenilo puede ser cis-alquenilo o transalquenilo.

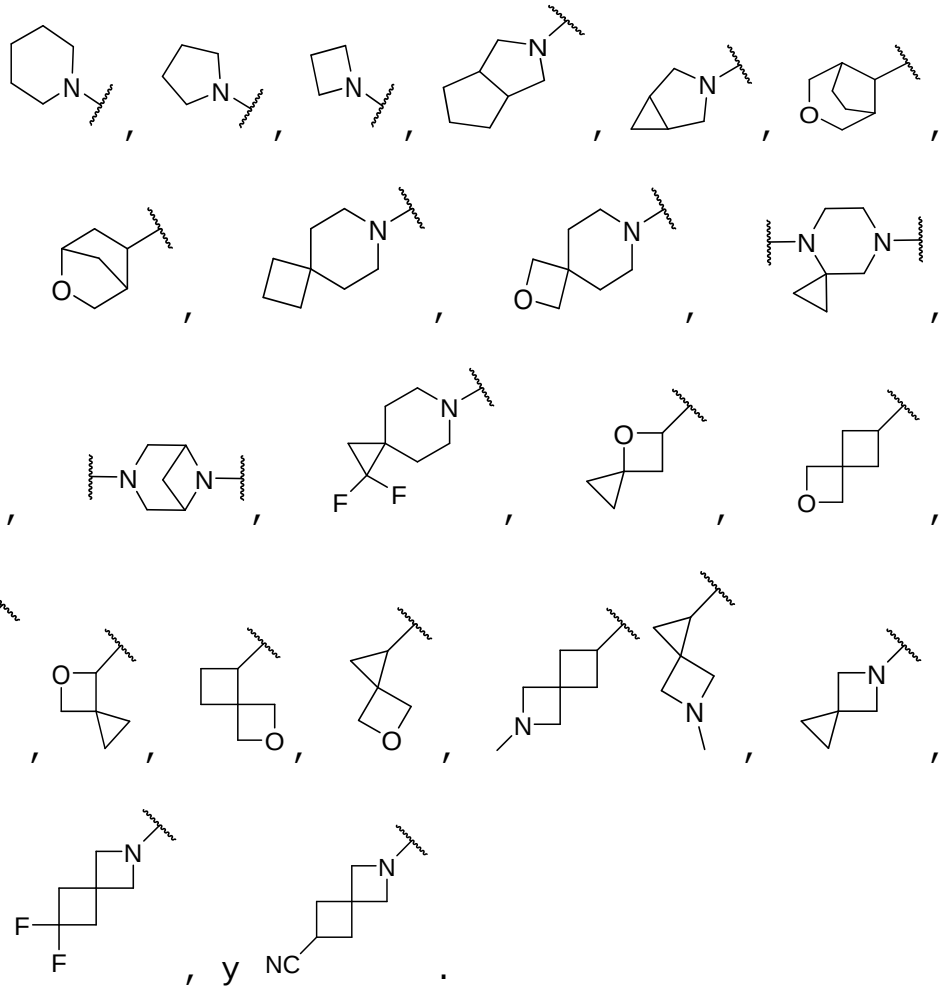
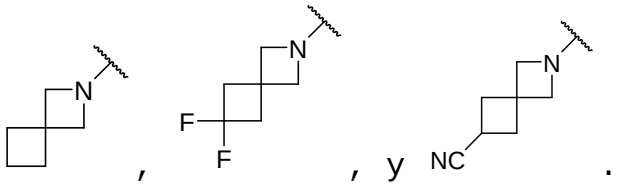
Como se usa en la presente, el término “alquino” o “alquinilo” se define idénticamente como “alquilo” excepto que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, y que tiene de dos a treinta átomos de carbono, por ejemplo, dos a veinte átomos de carbono, o dos a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo alquinilo tiene “n” átomos de carbono. Por ejemplo, alquinilo C_4 se refiere a un grupo alquinilo que tiene 4 átomos de carbono. El alquinilo C_{2-7} se refiere a un grupo alquinilo que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el rango (es decir, 2 a 7 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 2-6, 2-5, 3-6, 2, 3, 4, 5, 6, y 7 átomos de carbono). Los grupos alquinilo específicamente contemplados incluyen etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, y butinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo alquinilo puede ser un grupo alquinilo no sustituido o un grupo alquinilo sustituido.

Como se usa en la presente, el término "cicloalquilo" se refiere específicamente a un anillo no aromático en el que cada átomo del anillo es carbono, es decir, un carbociclo, y puede ser monocíclico, bicíclico, en puente, fusionado o espirocíclico. El término C_n significa que el grupo cicloalquilo tiene "n" átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, el cicloalquilo C_5 se refiere a un grupo cicloalquilo que tiene 5 átomos de carbono del anillo. El cicloalquilo C_{3-12} se refiere a grupos cicloalquilo que tienen un número de átomos de carbono del anillo que abarca todo el rango (es decir, 3 a 12 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 4-8, 3-7, 4-7, 3-6, 4-6, 3-5, 4-5, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, y 12 átomos de carbono). Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo en puente incluyen  ,  ,  ,  ,  , y  . Los ejemplos no limitantes de grupos espirocicloalquilo incluyen  ,  ,  ,  ,  , y  . Un ejemplo no

limitante de un cicloalquilo fusionado es  (p. ej., 

). A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo cicloalquilo puede ser un grupo cicloalquilo no sustituido o un grupo cicloalquilo sustituido.

Como se usa en la presente, el término "heterociclo" se define similarmente como cicloalquilo, excepto que el anillo contiene uno a cuatro heteroátomos independientemente seleccionado de oxígeno, nitrógeno, y azufre. Adicionalmente, los heterociclos de la descripción pueden ser monocíclicos, bicíclicos, en puente, fusionados o espirocíclicos. Por ejemplo, un heterociclo puede ser un anillo de 3-12 miembros monocíclico, bicíclico, en puente, fusionado, o espirocíclico que tiene 1 o 2 o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. Como otro ejemplo, un heterociclo puede ser un grupo bicíclico, en puente, fusionado, o espirocíclico de 5-12 u 8-10 miembros que tiene 1 o 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S en el anillo bicíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo incluyen piperidina, piperazina, tetrahidrofurano, tetrahidropirano, dihidrofurano, morfolina, oxazepano, tiazol, pirrol, y piridina. Los ejemplos no limitantes de grupos heterociclo

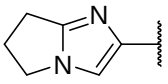
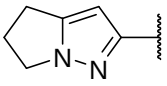
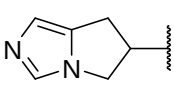
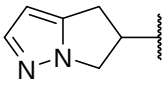
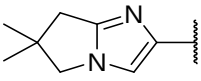
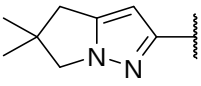
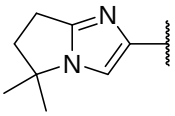
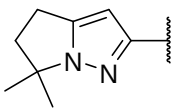
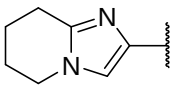
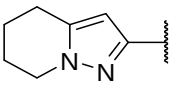
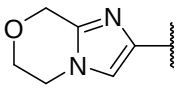
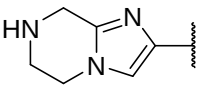
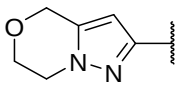
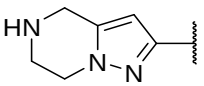
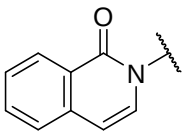
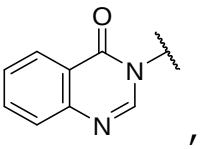
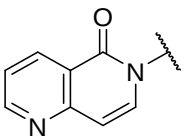
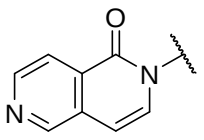
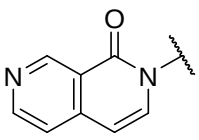
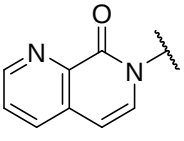
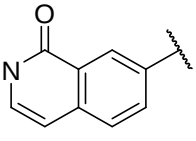
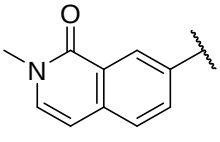
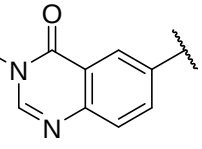
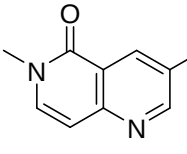
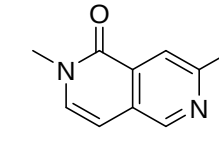
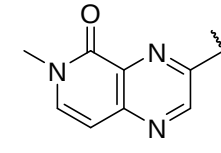
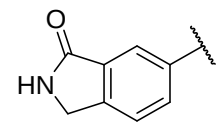
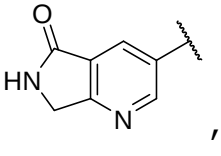
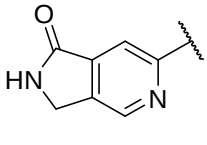
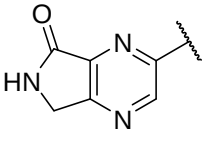
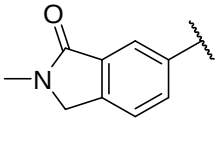
incluyen  , y  .

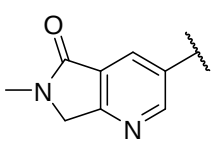
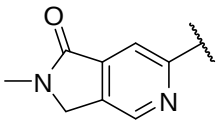
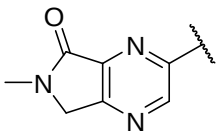
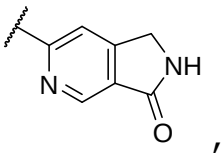
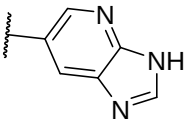
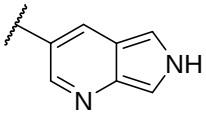
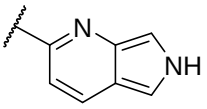
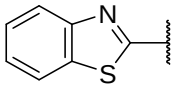
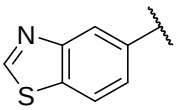
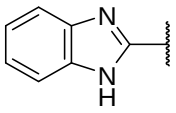
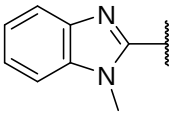
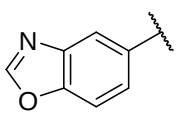
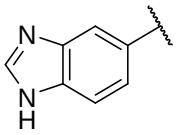
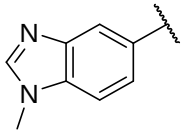
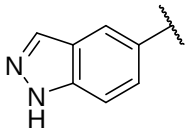
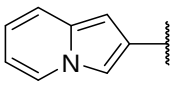
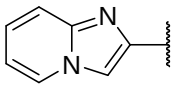
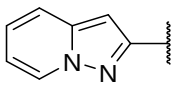
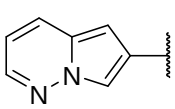
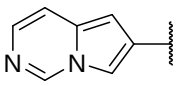
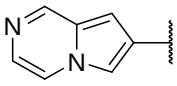
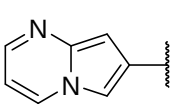
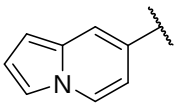
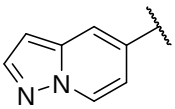
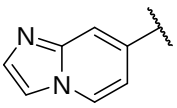
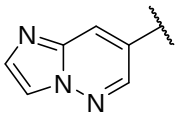
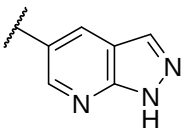
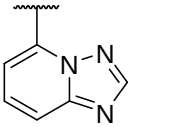
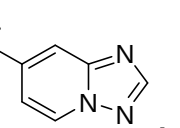
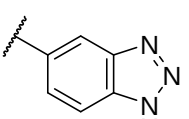
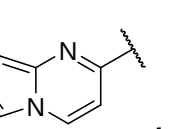
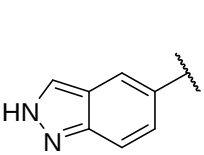
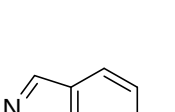
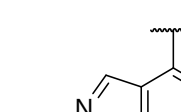
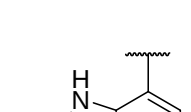
Los grupos cicloalquilo y heterociclo pueden ser sistemas de anillos saturados o parcialmente insaturados (p. ej., que tienen enlaces dobles o triples), pero los grupos no son aromáticos. Los grupos cicloalquilo y heterociclo se pueden sustituir opcionalmente con, por ejemplo, uno a tres grupos, alquilo, alcoxi, alquileno, OH, alquileno C_{0-6}–C(O)NH_2, NH_2, =O, SO_2, arilo, haloalquilo, haloalcoxi, alquileno C_{0-6}–C(O)-alquilo, alquileno C_{0-6}–SO_2alquilo, halógeno, OH, NHalquileno C_{1-3}-arilo, Oalquileno C_{1-3}-arilo, alquileno C_{1-3}-arilo, y alquileno C_{0-6}-heterociclo C_{3-6} independientemente seleccionados que tienen 1-3 heteroátomos

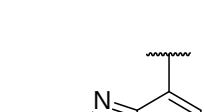
seleccionados de N, O, y S. Otras sustituciones contempladas se describen en detalle en otra parte de esta descripción.

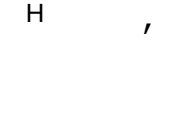
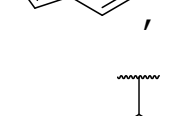
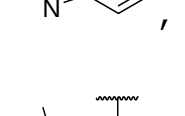
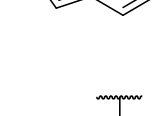
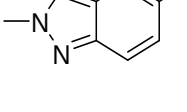
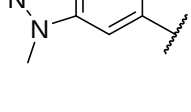
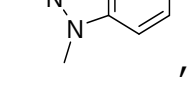
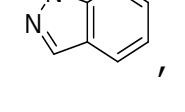
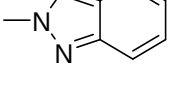
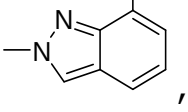
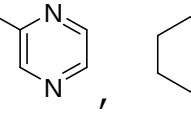
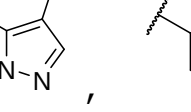
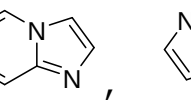
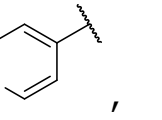
Como se usa en la presente, el término “arilo” se refiere a un anillo aromático en el que cada átomo del anillo es carbono, y puede ser sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos fusionados y tricíclicos fusionados). Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo, tetrahidronaftilo, fenantrenilo, bifenilenilo, indanilo, indenilo, antracenilo, fluorenilo, tetralinilo. A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo arilo puede ser un grupo arilo no sustituido o un grupo arilo sustituido.

Como se usa en la presente, el término “heteroarilo” se refiere a un heterociclo aromático, y pueden ser sistemas de anillos aromáticos monocíclicos o policíclicos (p. ej., bicíclicos fusionados y tricíclicos fusionados), en donde uno a cuatro (p. ej., uno a tres) átomos del anillo se seleccionan de oxígeno, nitrógeno, y azufre, y los átomos del anillo restantes son carbono, dicho sistema de anillos se une al resto de la molécula por cualquiera de los átomos del anillo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, piridilo, piridazinilo, pirazinilo, pirimidinilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, tiadiazolilo, oxadiazolilo, furanilo, tienilo,

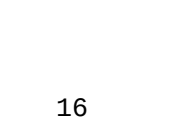
quinolinilo, isoquinolinilo. benzoxazolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, benzotiazolilo, triazinilo, triazolilo, purinilo, pirazinilo, purinilo, indolinilo, ftalzinilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinazolinilo, naftiridinilo, piridopiridinilo, indolilo, 3H-indolilo, pteridinilo, y quinooxalinilo. Los ejemplos no limitantes de grupos heteroarilo incluyen  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , .


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

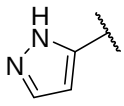
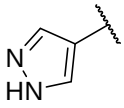
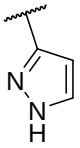
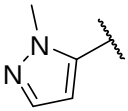
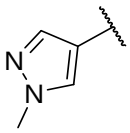
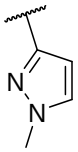
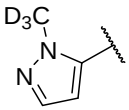
,

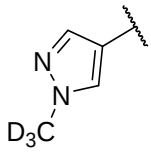
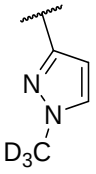
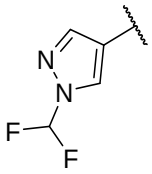
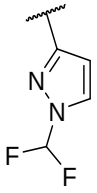
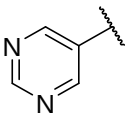
,

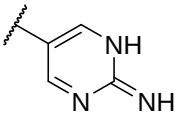
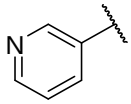
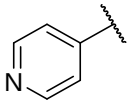
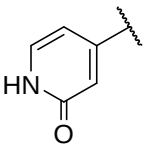
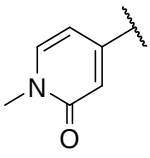
,

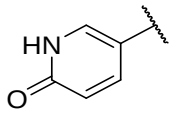
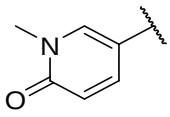
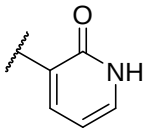
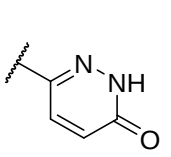
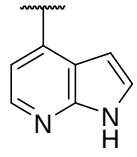
,

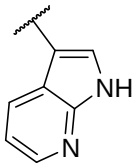
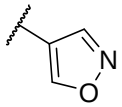
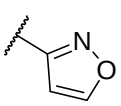
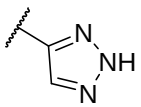
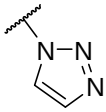
,
,

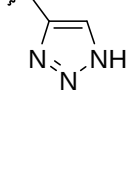
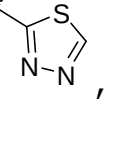
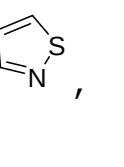
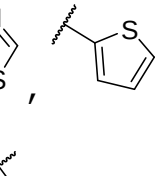
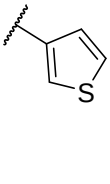
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

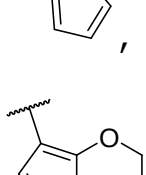
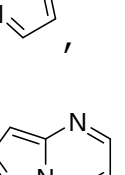
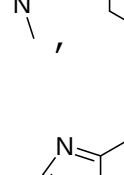
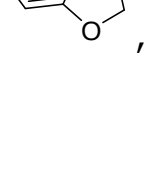
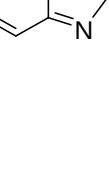
 ,  ,  ,  ,  ,  ,

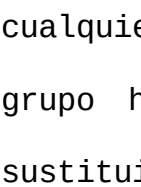
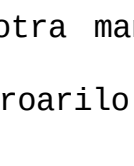
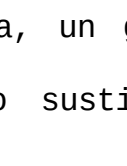
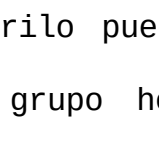
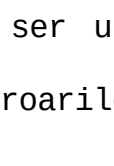
 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

, , o . A menos que se indique de cualquier otra manera, un grupo heteroarilo puede ser un grupo heteroarilo no sustituido o un grupo heteroarilo sustituido.

Como se usa en la presente, el término “hidroxi” o “hidroxilo” se refiere a un grupo “-OH”. Por consiguiente, un “hidroxialquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más grupos –OH.

Como se usa en la presente, el término “alcoxi” o “alcoxilo” se refiere a un grupo “—O-alquilo”.

Como se usa en la presente, el término “halógeno” se define como fluoro, cloro, bromo, y yodo. Por consiguiente, un “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más átomos de halógeno. En algunos casos, el grupo haloalquilo es un perhaloalquilo, es decir, todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se sustituyeron con un halógeno. Algunos ejemplos no limitantes de grupos haloalquilo incluyen CF_3, CHF_2, CH_2F, CCl_3, CH_2Cl, y CH_2CF_3. De manera similar, un “haloalcoxi” se refiere a un grupo alcoxi que se sustituye con uno o más átomos de halógeno, p. ej., OCF_3. Y “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo donde uno o más de los átomos de hidrógeno se han sustituido con uno o más halógenos.

Como se usa en la presente, el término “heteroalquilo” se refiere a una cadena de alquilo interrumpida con uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, y S y que tiene dos a treinta átomos de carbono, por ejemplo, dos a veinte átomos de carbono, o dos a diez átomos de carbono. El término C_n significa que el grupo

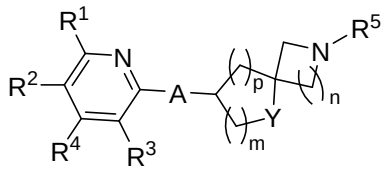
heteroalquilo tiene “n” átomos de carbono. Por ejemplo, heteroalquilo C_6 se refiere a un grupo alquilo que tiene 6 átomos de carbono y la cadena de carbono está interrumpida con uno o más heteroátomos. El heteroalquilo C_{2-6} se refiere a un grupo alquilo que tiene un número de átomos de carbono que abarca todo el rango (es decir, 2 a 6 átomos de carbono), así como todos los subgrupos (p. ej., 2-5, 3-6, 3-5, 4-6, 2, 3, 4, 5, y 6 átomos de carbono). El número de heteroátomos en la cadena heteroalquilo puede ser, p. ej., 1 a 10, 1 a 9, 1 a 8, 1 a 7, 1 a 6, 1 a 5, 1 a 4, 1 a 3, o 1 o 2. Los números específicos de heteroátomos contemplados incluyen 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, y 10 heteroátomos.

Como se usa en la presente, el término “bioisóstero” se refiere a una molécula resultante del intercambio de un átomo o de un grupo de átomos con un átomo o grupo de átomos alternativo, ampliamente similar. Por ejemplo, un grupo éster se puede reemplazar por uno de los siguientes bioisósteros para el éster, que incluye, sin limitarse a, acilsulfonamidas ($CO—NRSO_2R$), ácidos hidroxámicos (CONROH), hidroxamatos (CONROR), tetrazoles, hidroxiisoxazoles, isoxazol-3-onas, y sulfonamidas (SO_2NR_2), donde cada R puede representar independientemente hidrógeno, alquilo, fluoroalquilo, carbociclilo, carbociclilalquilo, arilo, aralquilo, heterocicloalquilo, heterocicloalquilalquilo, heteroarilo o heteroarilalquilo.

Un grupo funcional “sustituido” (p. ej., un alquilo, cicloalquilo, arilo, o heteroarilo sustituido) es un grupo funcional que tiene al menos un radical hidrógeno que se sustituye con un radical distinto de hidrógeno (es decir, un sustituyente). Los ejemplos de radicales (o sustituyentes) distintos de hidrógeno incluyen, pero no se limitan a, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, éter, arilo, O-alquileno arilo, N-alquileno arilo, alquileno arilo, heteroarilo, heterociclo, hidroxi, hidroxialquilo, haloalcoxi, amido, =O, SO_2, alcoxi, éster, tioéster, acilo, carboxilo, ciano, nitro, amino, sulfhidrilo, y halógeno. Cuando un grupo alquilo sustituido incluye más de un radical distinto de hidrógeno, los sustituyentes se pueden unir al mismo carbono o a dos o más átomos de carbono diferentes.

Compuestos de la descripción

En la presente se describen compuestos que tienen una estructura de la Fórmula (I):



(I),

o un *N*-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del *N*-óxido de este, en donde:

A es un heterociclo de 6-8 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno del anillo y se sustituye opcionalmente con 1 a 3 R^A;

cada R^A es independientemente alquilo C_{1-3}, halógeno, =O, OH, hidroxialquilo C_{1-3}, o haloalquilo C_{1-3};

Y es un enlace, S, O, CH_2, CHF, CF_2, o C(OH)H;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

p es 1 o 2;

R^1 es H, halógeno, CN, OH, NO_2, $-N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros o -$[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclo y el heteroarilo comprenden cada uno 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R^1 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros, -$[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, -NH-cicloalquilo C_{3-6}, --NH-arilo C_{6-10}, -NH-heterociclo de 4-8 miembros, -NH-

heteroarilo de 5-10 miembros, -N(alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-6}, -N(alquilo C_{1-6})-arilo C_{6-10}, -N(alquilo C_{1-6})-heterociclo de 4-8 miembros, o -N(alquilo C_{1-6})-heteroarilo de 5-10 miembros, R^1 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH, =O, SO_2, y alquilo C_{1-3},

R^2 es H, halógeno, CN, OH, –N(R^6)(R^7), alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclo de 4-8 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S;

R^3 es halógeno, alquileno C_{0-6}-CN, OH, –N(R^6)(R^7), alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-C(O)NHalquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-Cyc, O-alquileno C_{0-6}-Cyc, NH-Cyc, N(alquilo C_{1-6})-Cyc, o C(O)Cyc;

Cyc es cicloalquilo C_{3-12}, heterocicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-12}, heteroespirocicloalquilo C_{5-12}, arilo C_{6-10}, heterociclo de 4-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, el heterociclo o heteroarilo comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O,

y S, y Cyc se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes R^{3a};

cada R^{3a} se selecciona independientemente de halógeno, CN, OH, =O, =N(alquilo C_{1-6}), SO_2, alquilo C_{1-6}, alqueno C_{2-10}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-C(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-NH_2, alquileno C_{0-6}-NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-SO_2alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-$C(O)NH_2$, alquileno C_{0-6}-C(O)NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{0-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-COOH, alquileno C_{0-6}-CO_2alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-6}, y alquileno C_{0-6}-heterociclo de 3-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

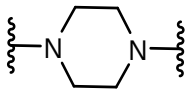
R^4 es H, halógeno, CN, alquilo C_{1-6}, OH, o alcoxi C_{1-6};

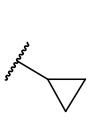
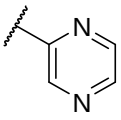
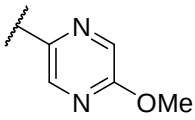
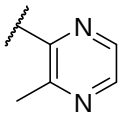
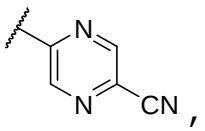
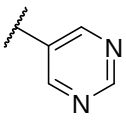
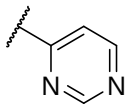
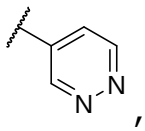
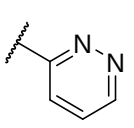
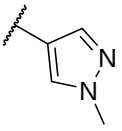
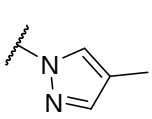
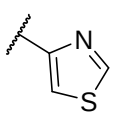
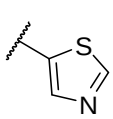
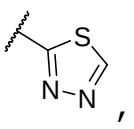
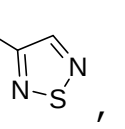
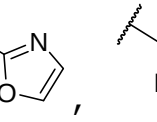
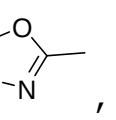
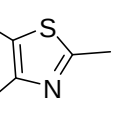
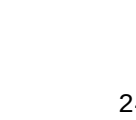
R^5 es -CO_2-Z, o un bioisóstero de este;

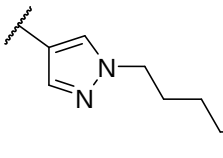
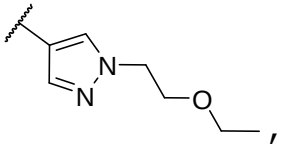
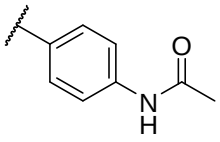
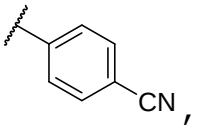
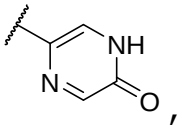
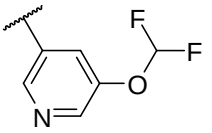
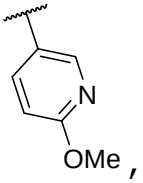
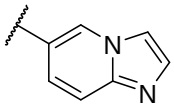
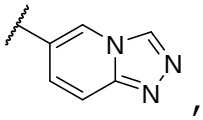
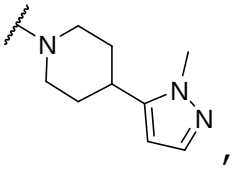
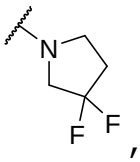
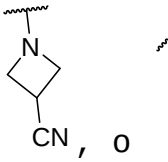
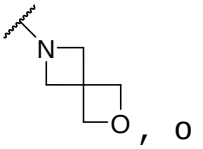
cada R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo C_{1-6}, C(O)-alquilo C_{1-6}, espiro o cicloalquilo C_{8-14} bicíclico, heterociclo de 8-14 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R^6 o R^7 es distinto de H, se sustituye con 0, 1, 2, o 3

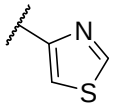
sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, =O, SO_2, OH, alquileno C_{0-6}-NH_2, alquileno C_{0-6}-NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{0-6}-SO_2alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}, o R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 0-2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados de N, O, y S; y

Z es alquilo C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-6}, o alquino C_{2-6}, y Z se sustituye con 0, 1, 2, o 3 alcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

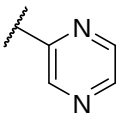
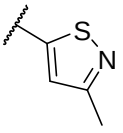
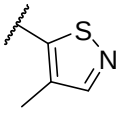
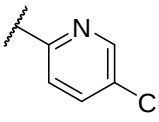
con la condición de que cuando R^1 y R^4 son cada uno H, m y p son cada uno 1, y A es  , y

(a) R^2 es H, Y es CH_2, n es 1, y R^3 es CH_3, OCH_3,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  , , , ,

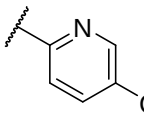














(b) R^2 es F, Y es CH_2, n es 1, y R^3 es  , o

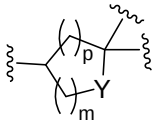
(c) R^2 es H, Y es un enlace, n es 1, y R^3 es

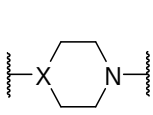
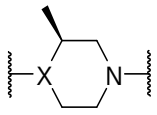
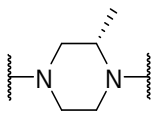
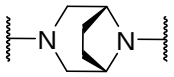
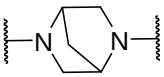
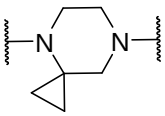
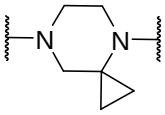
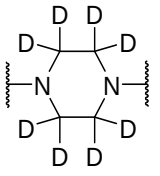
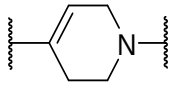


 , o
 , o

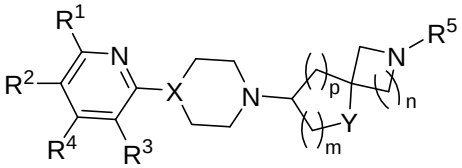
(d) R^2 es H, Y es un enlace, n es 2, y R^3 es

 ,

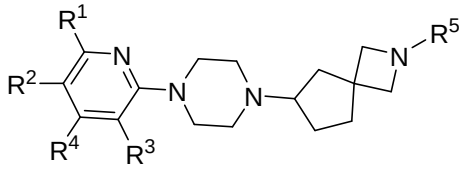
entonces R^5 no es $CO_2CH_2CH_3$ o $CO_2CH(CH_3)_3$. En algunas modalidades, uno o más H, que incluyen, pero no se limitan a, aquellos presentes en cualquier grupo R^1, R^2, R^3, y/o R^4, pueden reemplazarse con una D.

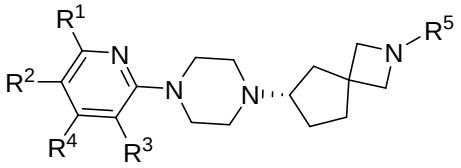
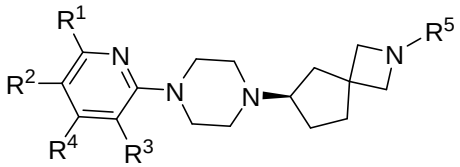
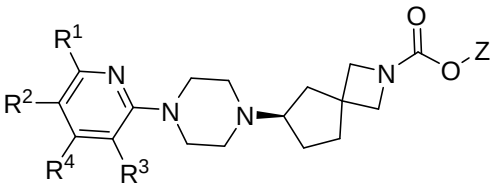
En diversos casos, el anillo que comprende el sustituyente Y,  , se sustituye opcionalmente en algún lugar del anillo con un alquilo C_{1-3}, halógeno, haloalquilo C_{1-3}, OH o CN. En algunos casos, el anillo que comprende el sustituyente Y se sustituye con un metilo, fluoro, CF_3, OH, o CN.

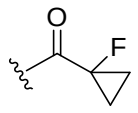
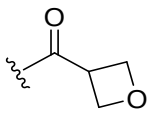
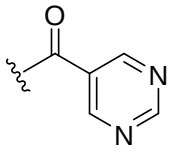
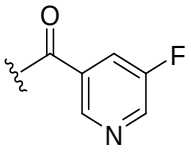
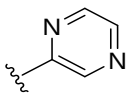
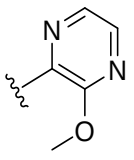
En diversos casos, A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y X es N,CH, C(OH), o CF.

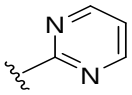
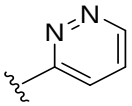
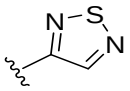
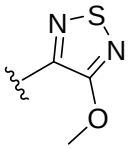
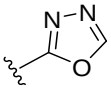
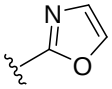
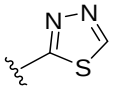
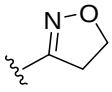
En algunos casos, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula (Ia):  (Ia).

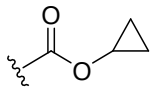
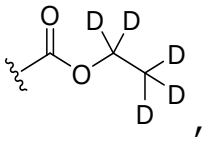
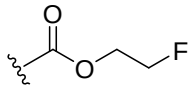
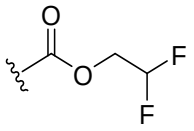
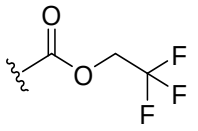
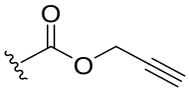
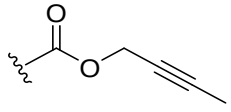
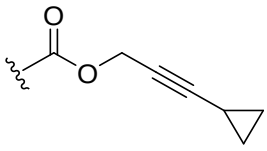
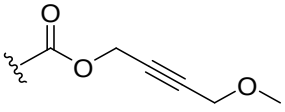
En diversos casos, Y es CH_2, CHF, CF_2, o C(OH)H. En algunos casos, Y es CH_2. En algunos casos, m es 1. En algunos casos, n es 1. En algunos casos, p es 1.

En diversos casos, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula (Ib): 

(Ib). En diversos casos, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula (Ic):  (Ic). En diversos casos, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula (Id):  (Id). En diversos casos, el compuesto tiene una estructura de la Fórmula (Ie):  (Ie).

En diversos casos, R^5 es un bioisóstero de CO_2Z y se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

En diversos casos, R^5 se selecciona del grupo que consiste en CO_2alquilo C_{1-7},  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunos casos, R^5 es $CO_2CH_2CH_3$.

En diversos casos, R^1 es H, halógeno, CN, OH, –$N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}. En algunos casos, R^1 es H o halógeno.

En diversos casos, R^2 es H, halógeno, CN, OH, –$N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6}. En algunos casos, en donde R^2 es H, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6}. En algunos casos, R^2 es H o halógeno.

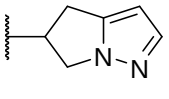
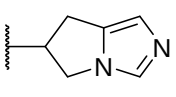
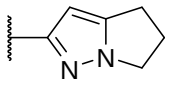
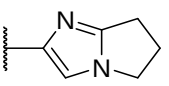
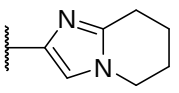
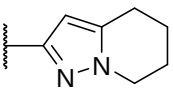
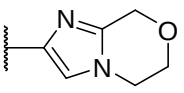
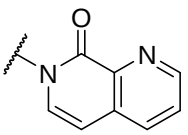
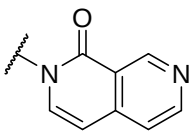
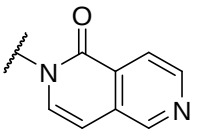
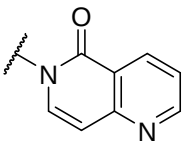
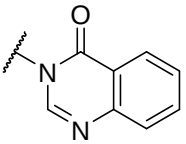
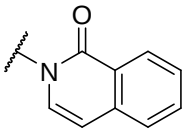
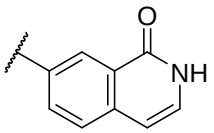
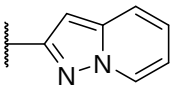
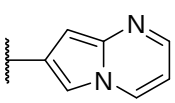
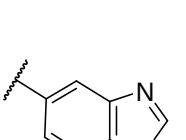
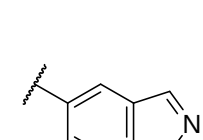
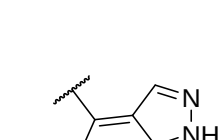
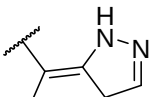
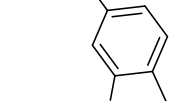
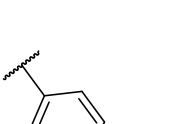
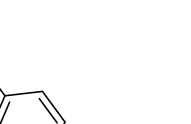
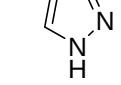
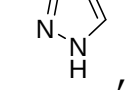
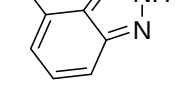
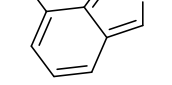
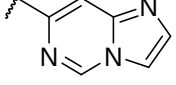
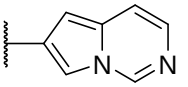
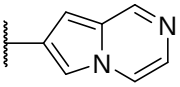
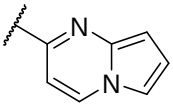
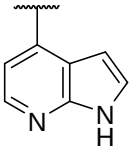
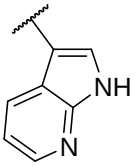
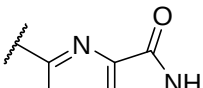
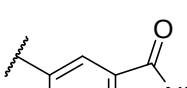
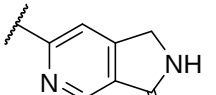
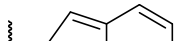
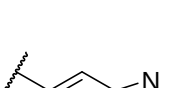
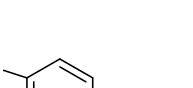
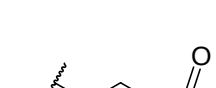
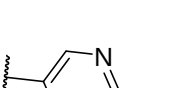
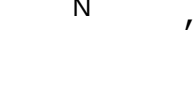
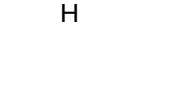
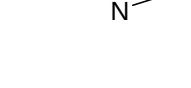
En diversos casos, cada R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_{1-6}, o C(O)-alquilo C_{1-6}. En algunos casos, cada R^6 y R^7 son independientemente H o alquilo

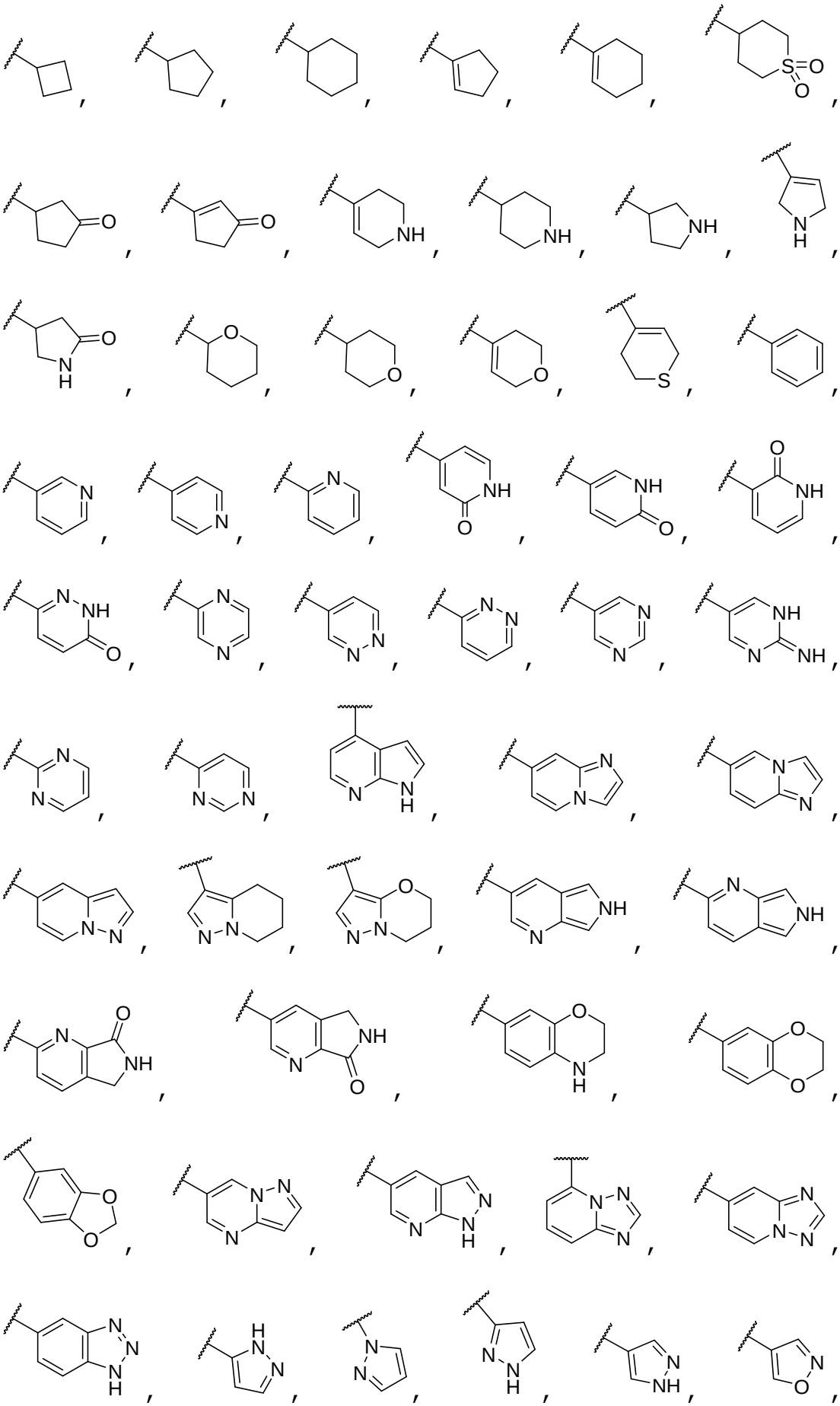
C_{1-6}. En diversos casos, al menos un R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 0-2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados de N y O.

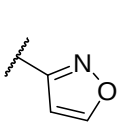
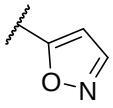
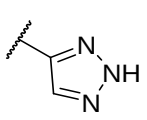
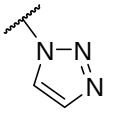
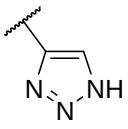
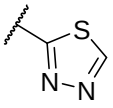
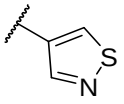
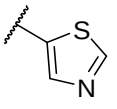
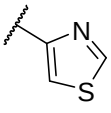
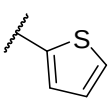
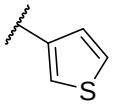
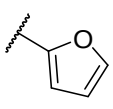
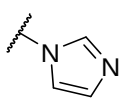
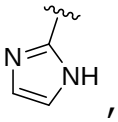
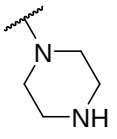
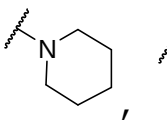
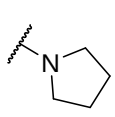
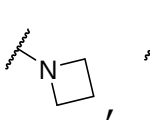
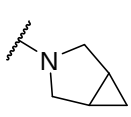
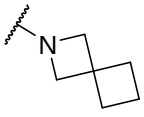
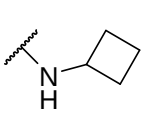
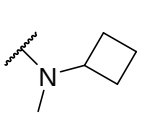
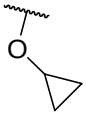
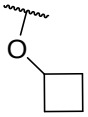
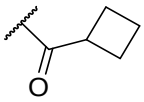
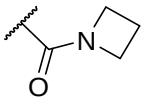
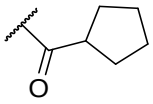
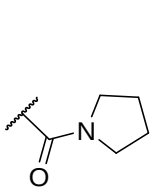
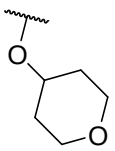
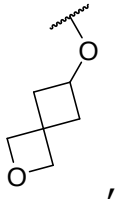
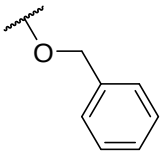
En diversos casos, R^4 es H o halógeno.

En diversos casos, al menos uno de R^1, R^2, y R^4 es halógeno. En algunos casos, al menos uno de R^1, R^2, y R^4 es F.

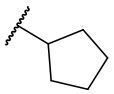
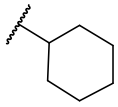
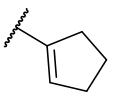
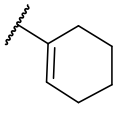
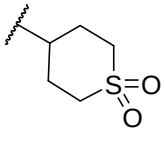
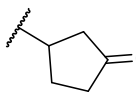
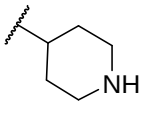
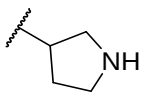
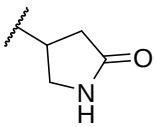
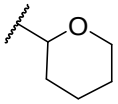
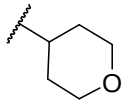
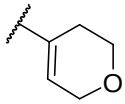
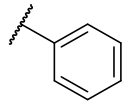
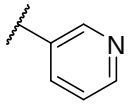
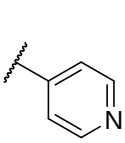
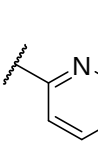
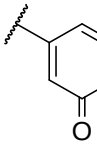
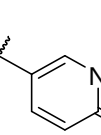
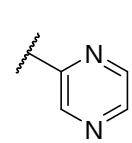
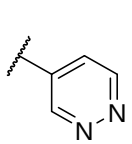
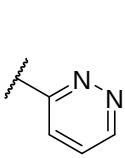
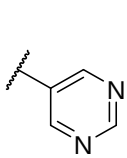
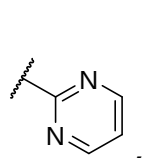
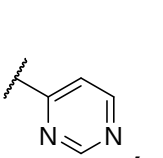
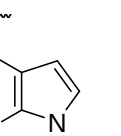
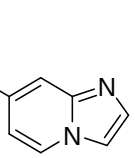
En diversos casos, R^3 es alquileno C_{0-6}-Cyc, O-alquileno C_{0-6}-Cyc, NH-Cyc, N(alquilo C_{1-6})-Cyc, o C(O)Cyc, donde Cyc es cicloalquilo C_{3-6}, arilo C_{6-10}, heterociclo de 4-8 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, el heterociclo o heteroarilo comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S, y Cyc se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes R^{3a}. En diversos casos, R^3 es alquileno C_{0-6}-Cyc, O-alquileno C_{0-6}-Cyc, NH-Cyc, N(alquilo C_{1-6})-Cyc, o C(O)Cyc, donde Cyc es cicloalquilo C_{3-12}, arilo C_{6-10}, heterociclo de 4-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, el heterociclo o heteroarilo comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S, y Cyc se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes R^{3a}. En diversos casos, R^3 es -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros o -$[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, y se sustituye opcionalmente con 1, 2 o 3

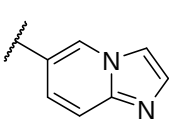
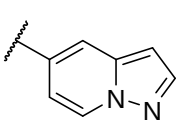
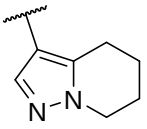
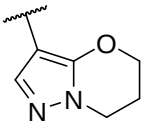
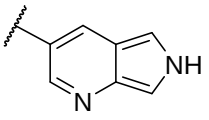
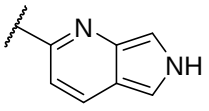
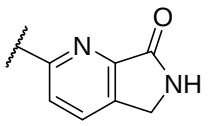
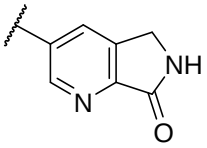
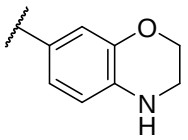
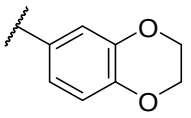
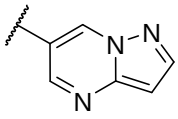
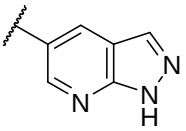
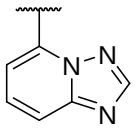
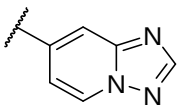
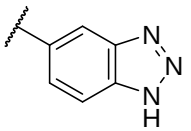
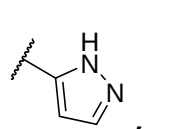
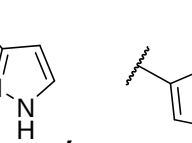
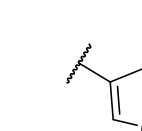
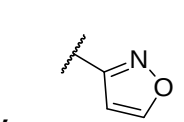
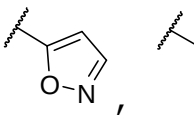
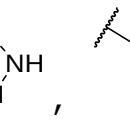
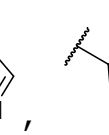
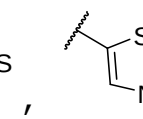
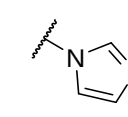
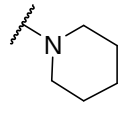
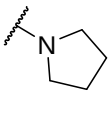
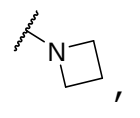
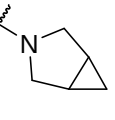
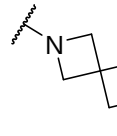
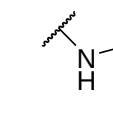
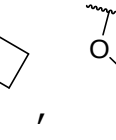
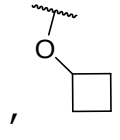
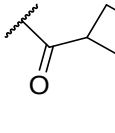
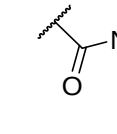
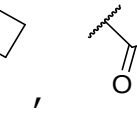
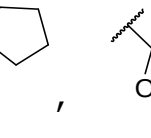
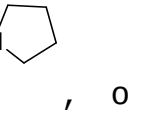
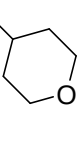
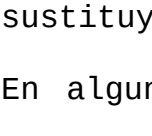
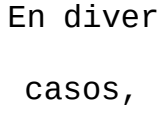
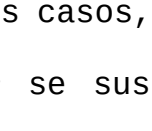
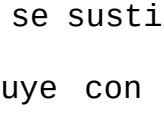
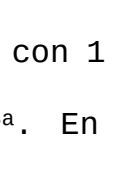
R^{3a}. En algunos casos, R^3 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , ,  .

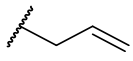


, y se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a}. En diversos casos, R^3 es

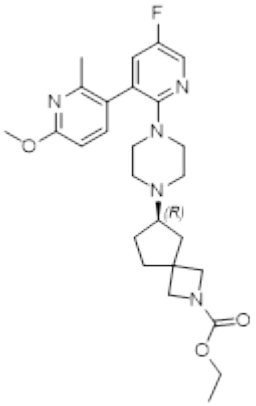
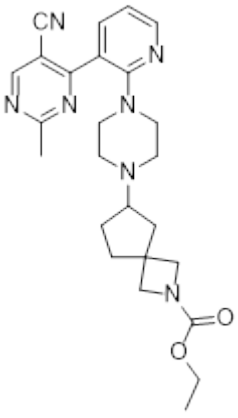



























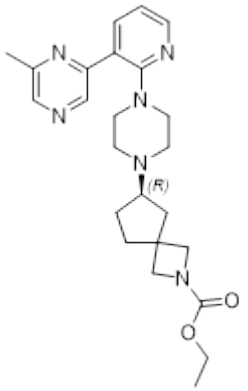
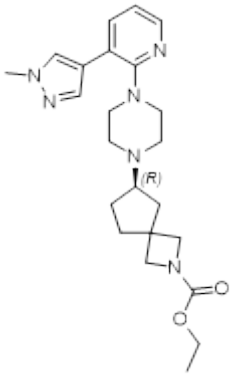
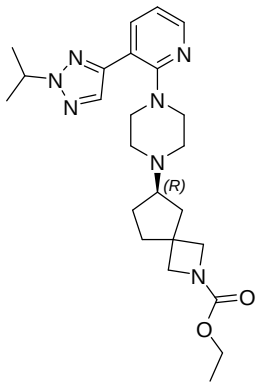
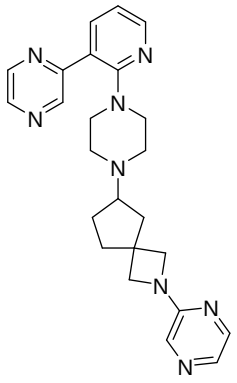
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , o  , y se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a}. En algunos casos, R^3 no se sustituye. En diversos casos, R^3 se sustituye con 1 o 2 R^{3a}. En algunos casos, R^3 se sustituye con 1 R^{3a}. En algunos casos, al menos un R^{3a} es halógeno, CN, OH, =O, SO_2, alquilo C_{1-6}, alqueno C_{2-10}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{1-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S-alquilo C_{1-6}, NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, o

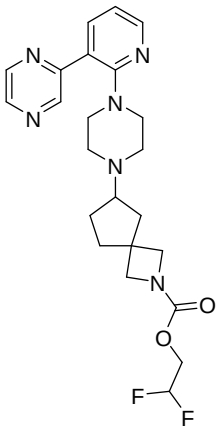
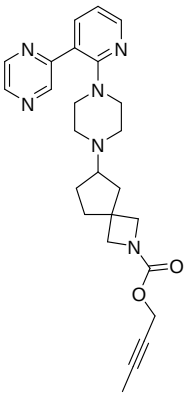
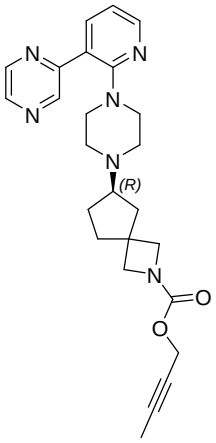
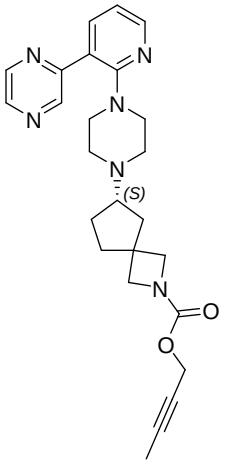
alquileno C_{0-6}-heterociclo de 3 a 6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S. En algunos casos, al menos un R^{3a} es CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$, $CH_2CH(CH_3)_2$, CF_3, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, F, CN, =O, SO_2, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$, CH_2OCH_3, CH_2OCF_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, CD_3,  , o  . En diversos casos, al menos un R^{3a} es CH_3, CH_2CH_3, F, CN, OH, OCH_3, CF_3, CH_2OH, o $OCHF_2$.

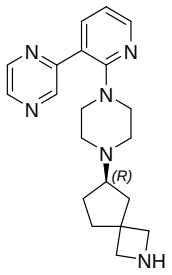
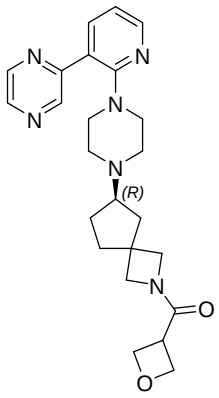
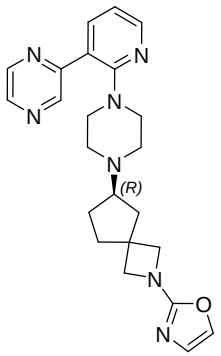
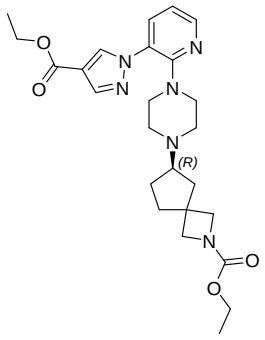
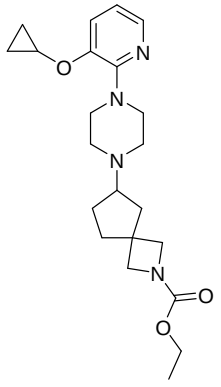
Algunos ejemplos específicos de compuestos (o sales farmacéuticamente aceptables de estos) descritos en la presente se muestran en la Tabla A.

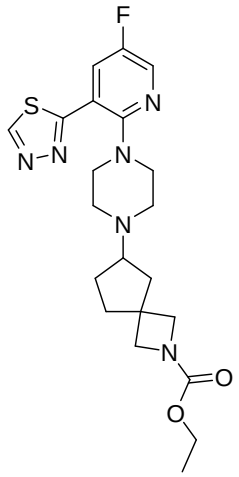
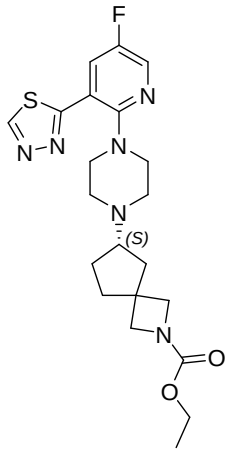
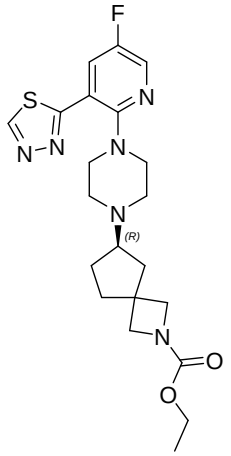
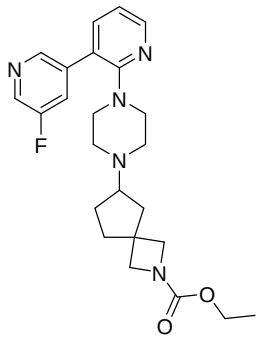
Tabla A

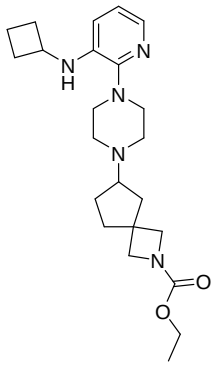
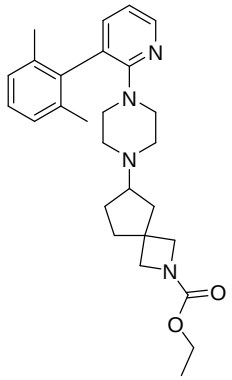
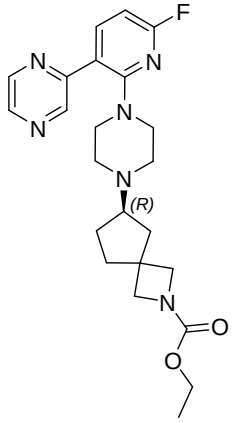
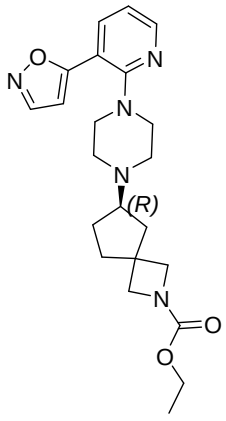
Ej.	Estructura
1	
2	

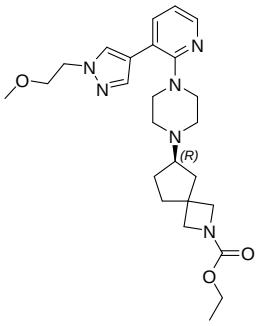
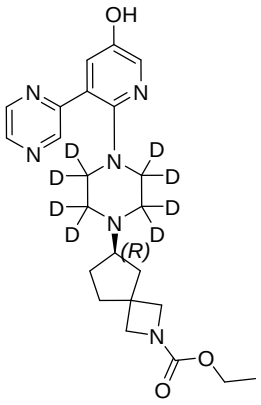
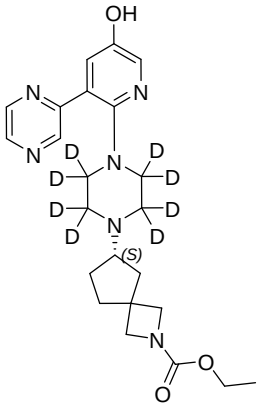
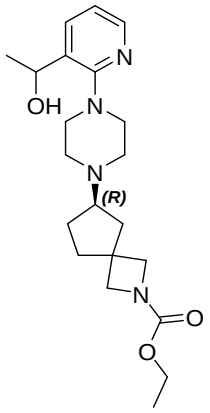
3	
4	
5	
6	

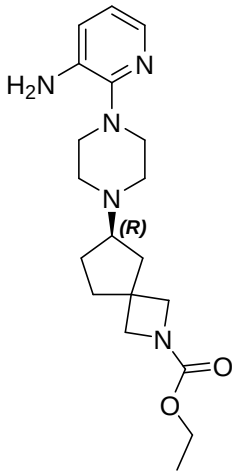
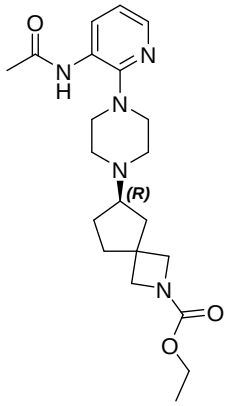
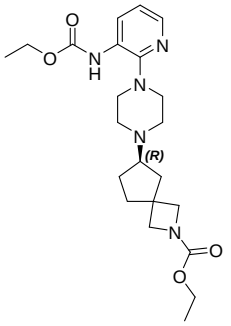
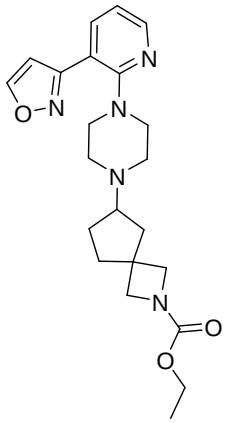
7	
8	
9	
10	

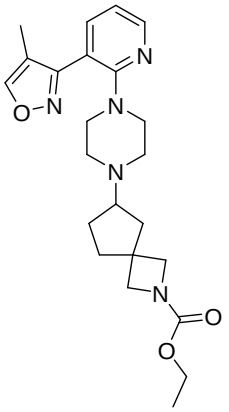
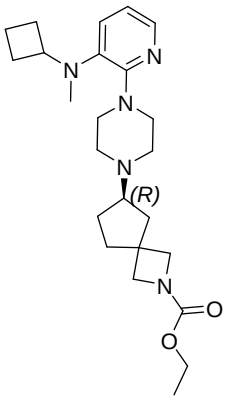
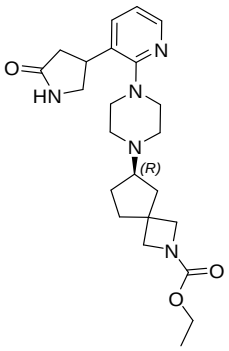
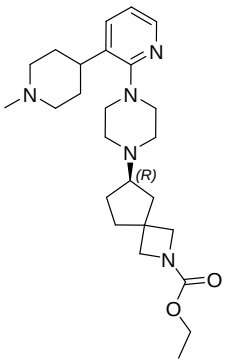
11	
12	
13	
14	
15	

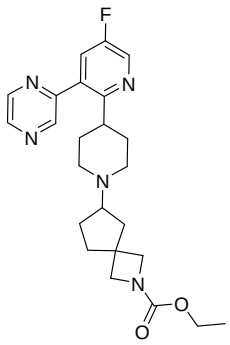
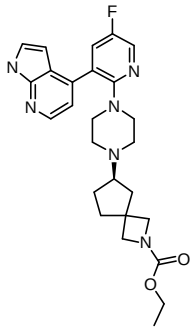
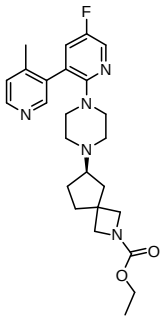
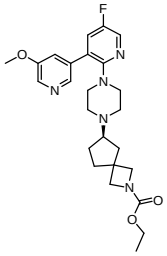
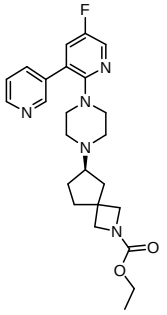
16	
17	
18	
19	

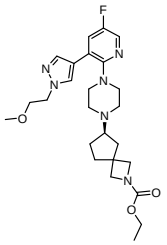
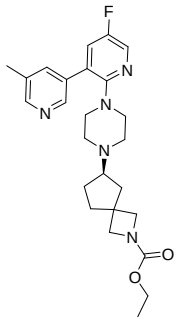
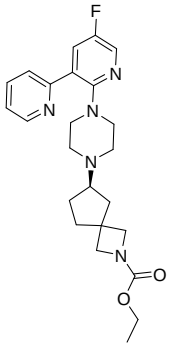
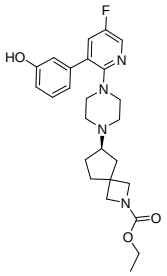
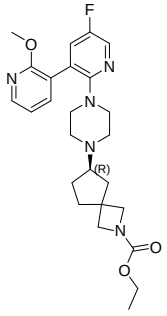
20	
21	
22	
23	

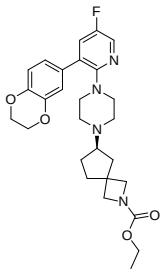
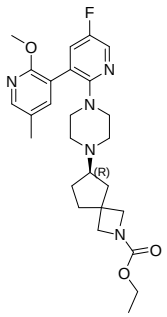
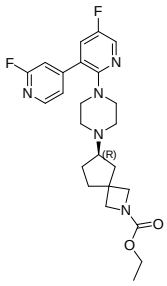
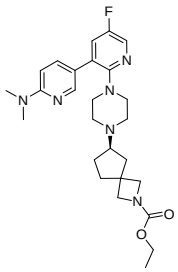
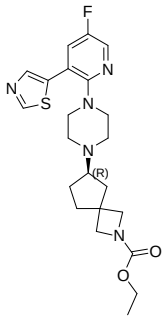
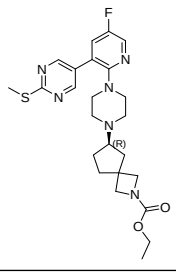
24	
25	
26	
27	

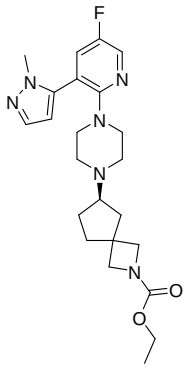
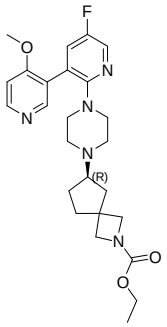
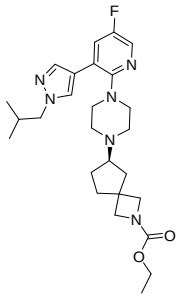
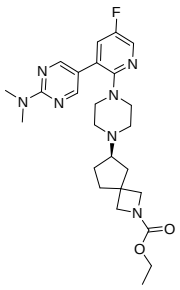
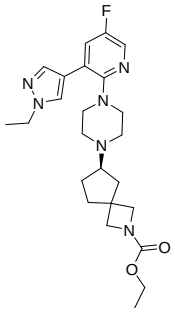
28	
29	
30	
31	

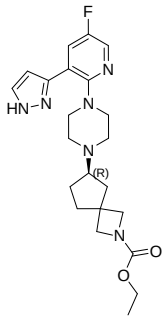
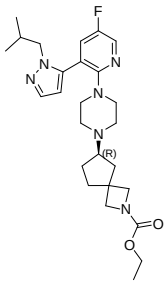
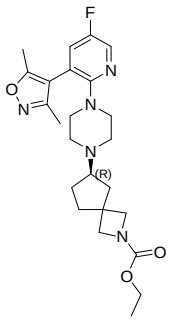
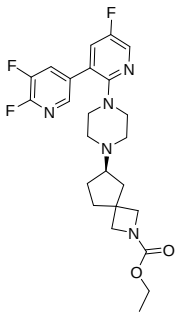
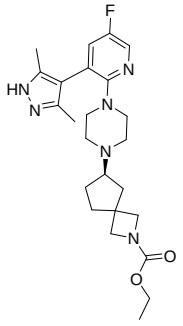
32	
33	
34	
35	

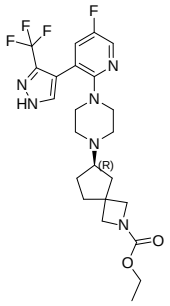
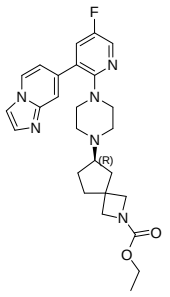
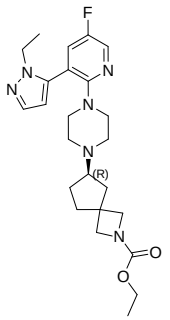
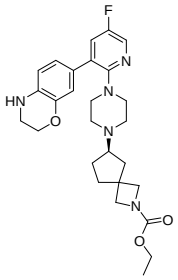
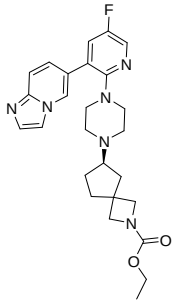
36	
37	
38	
39	
40	

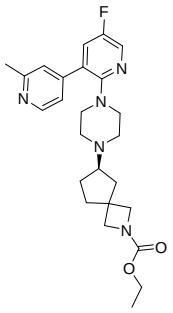
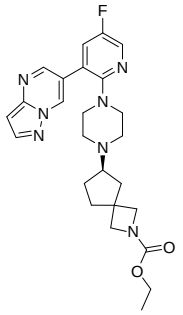
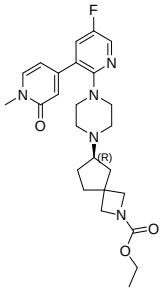
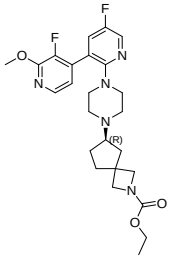
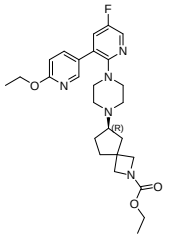
41	
42	
43	
44	
45	

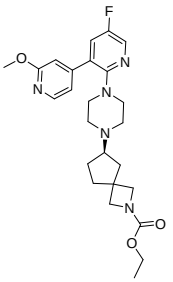
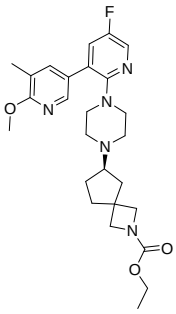
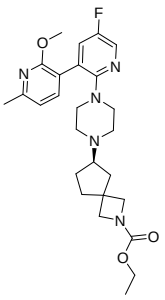
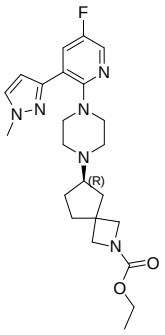
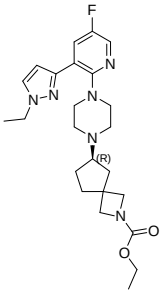
46	
47	
48	
49	
50	
51	

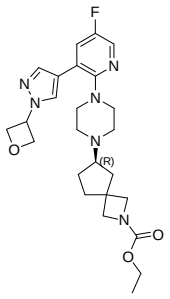
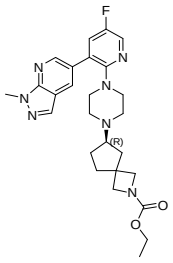
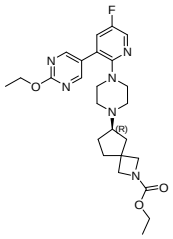
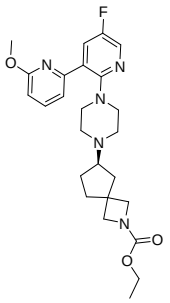
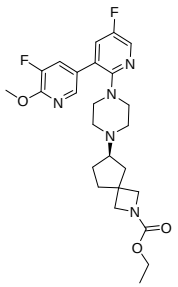
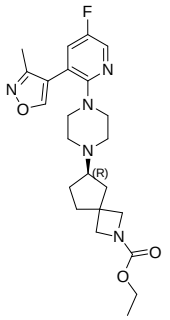
52	
53	
54	
55	
56	

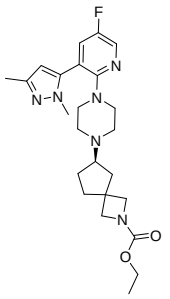
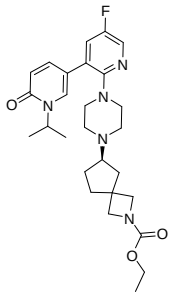
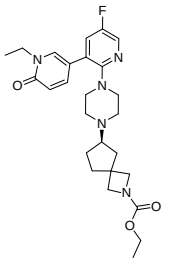
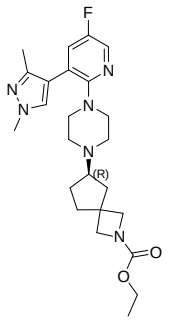
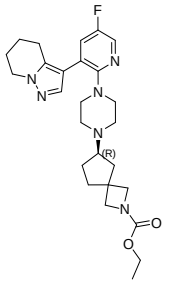
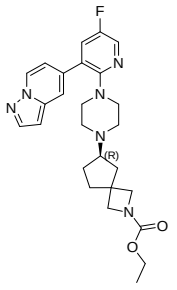
57	
58	
59	
60	
61	

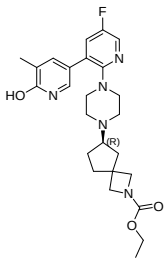
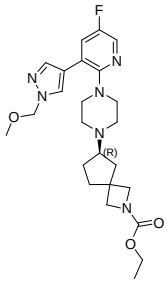
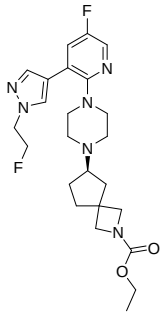
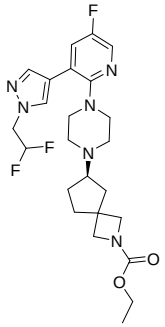
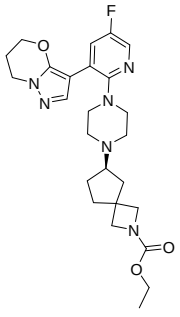
62	
63	
64	
65	
66	

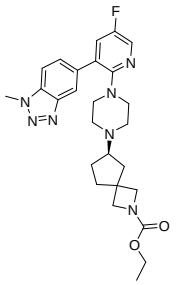
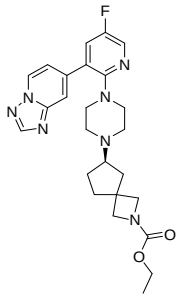
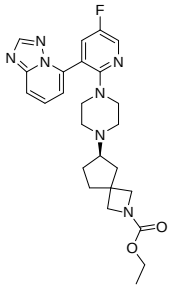
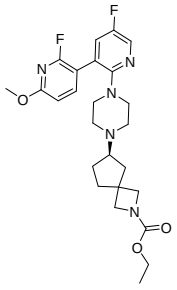
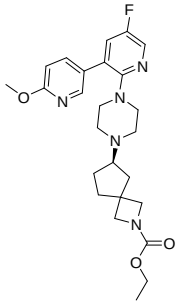
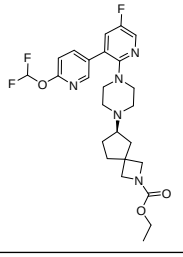
67	
68	
69	
70	
71	

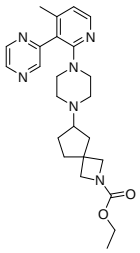
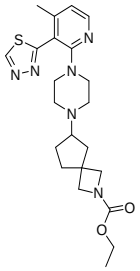
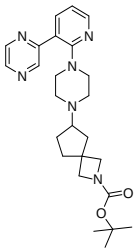
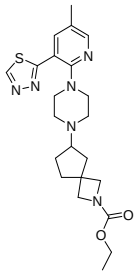
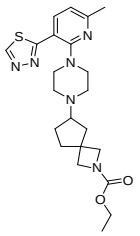
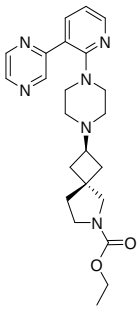
72	
73	
74	
75	
76	

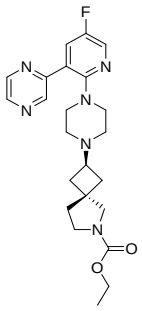
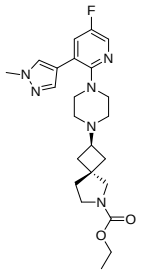
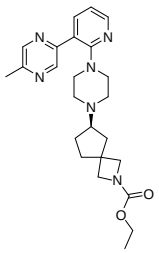
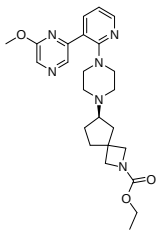
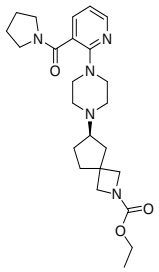
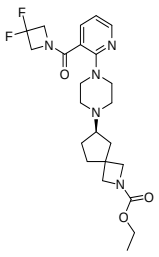
77	
78	
79	
80	
81	
82	

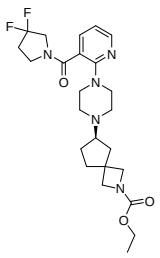
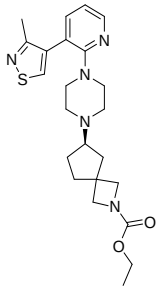
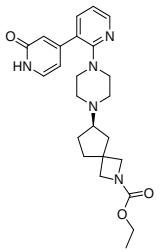
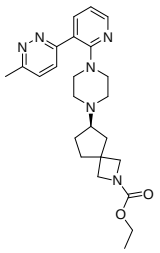
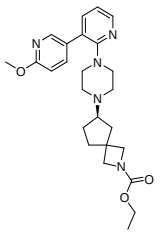
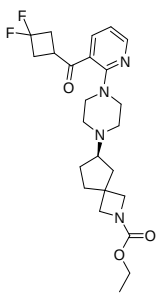
83	
84	
85	
86	
87	
88	

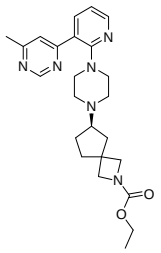
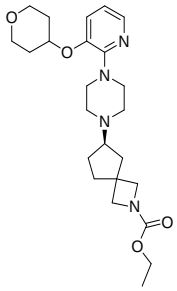
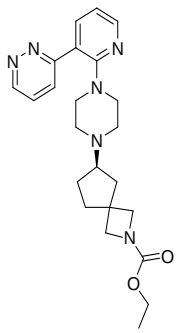
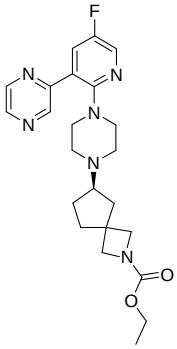
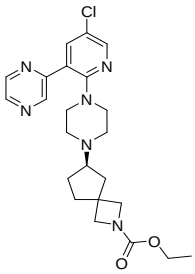
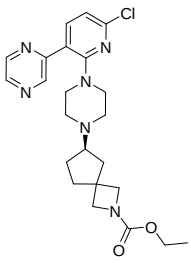
89	
90	
91	
92	
93	

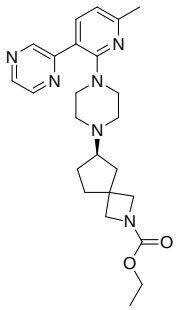
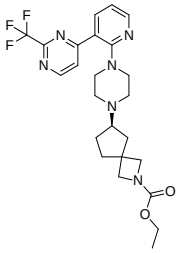
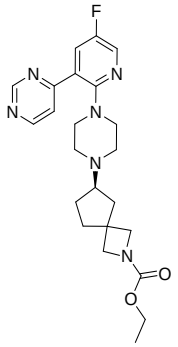
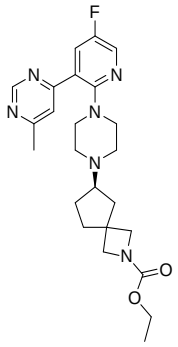
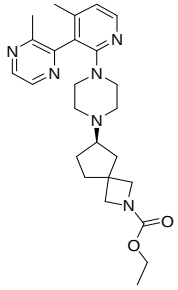
94	
95	
96	
97	
98	
99	

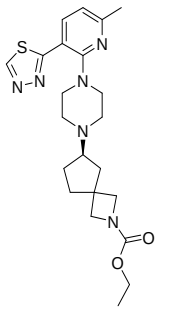
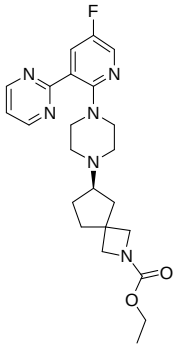
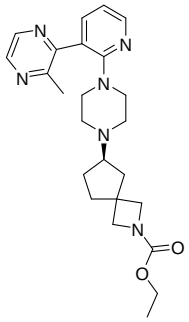
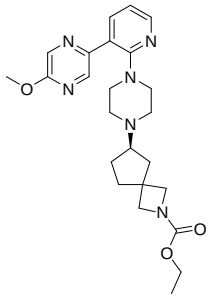
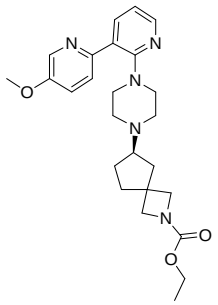
100	
101	
102	
103	
104	
105	

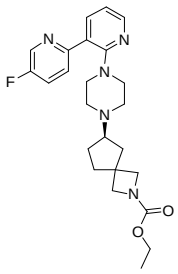
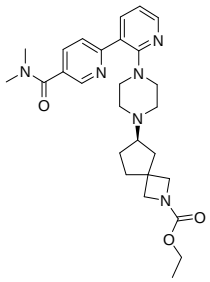
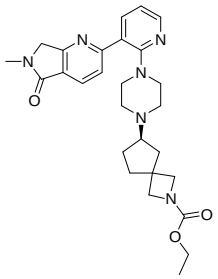
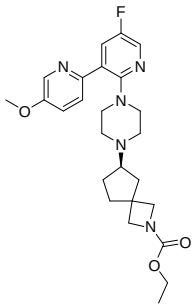
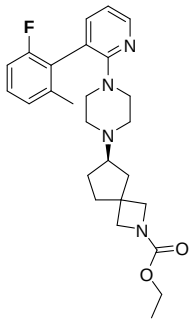
106	
107	
108	
109	
110	
111	

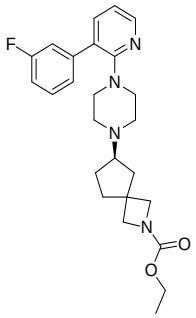
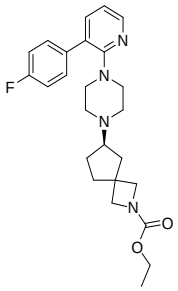
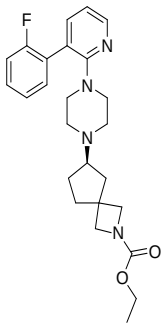
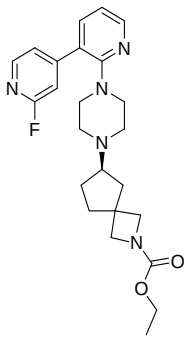
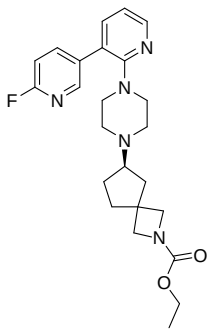
112	
113	
114	
115	
116	
117	

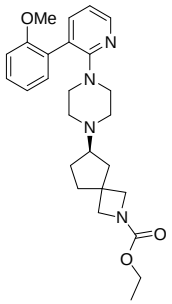
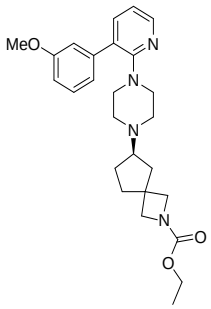
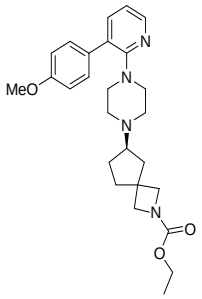
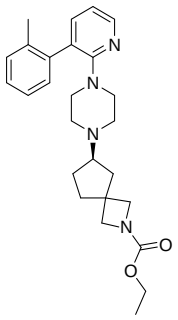
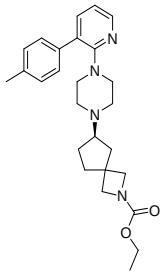
118	
119	
120	
121	
122	
123	

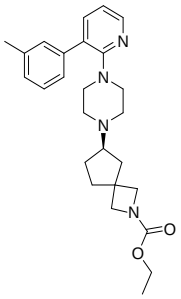
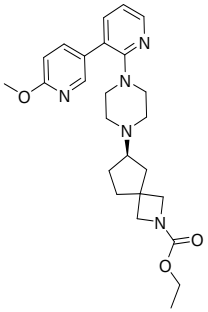
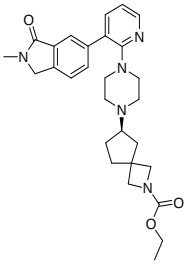
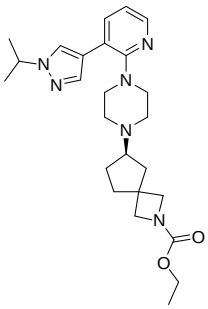
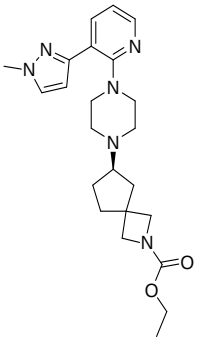
124	
125	
126	
127	
128	

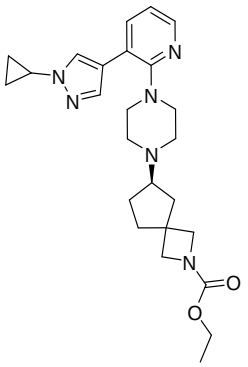
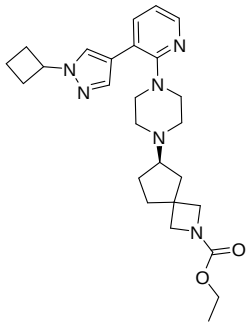
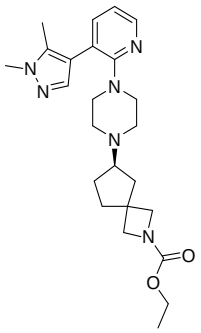
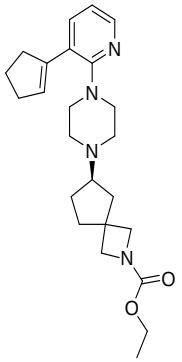
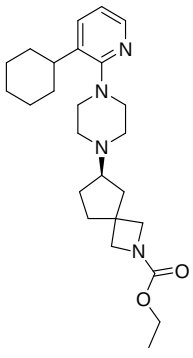
129	
130	
131	
132	
133	

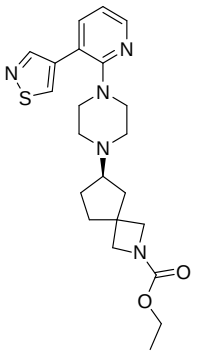
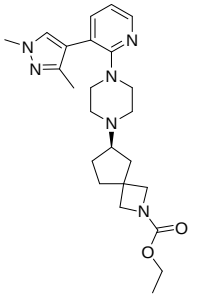
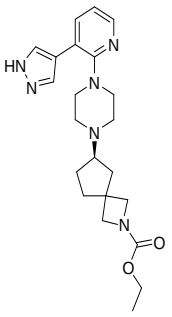
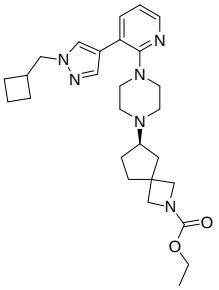
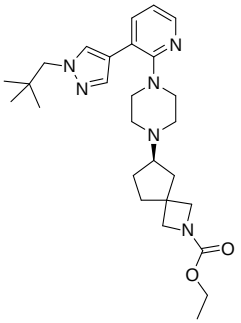
134	
135	
136	
137	
138	

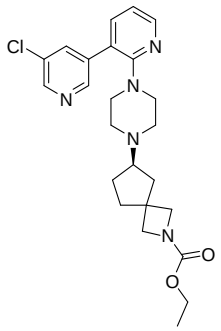
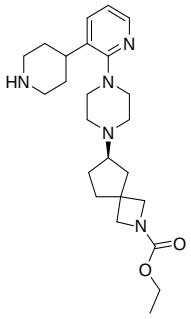
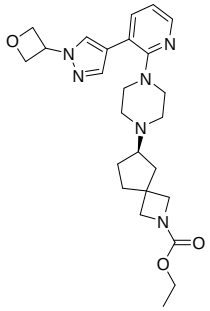
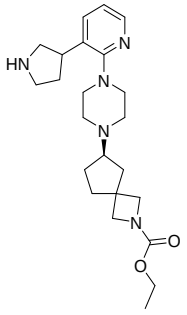
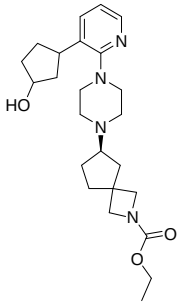
139	
140	
141	
142	
143	

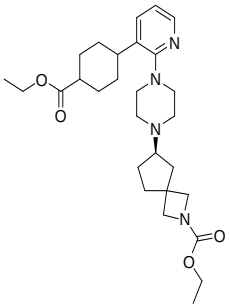
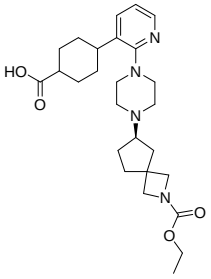
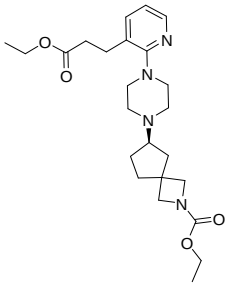
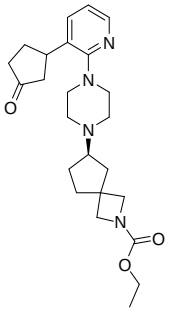
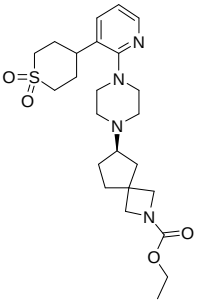
144	
145	
146	
147	
148	

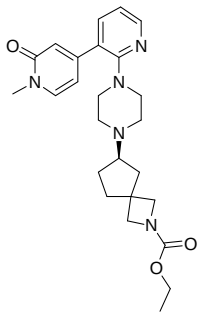
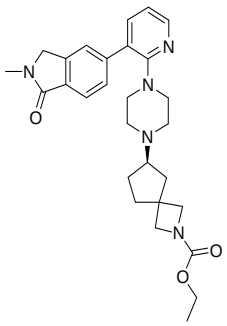
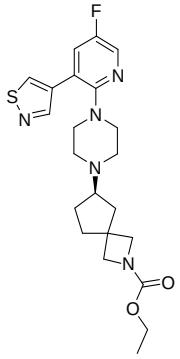
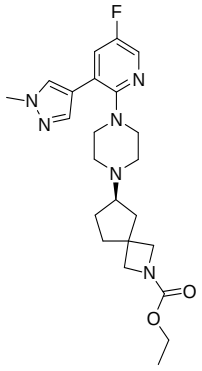
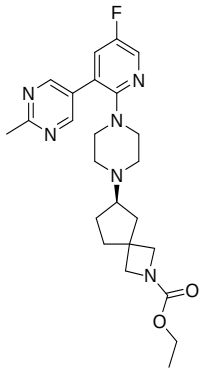
149	
150	
151	
152	
153	

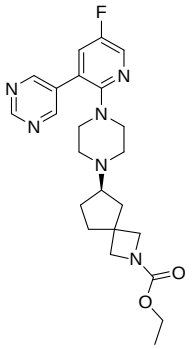
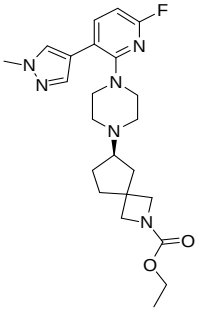
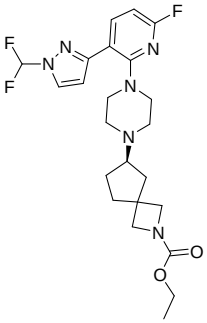
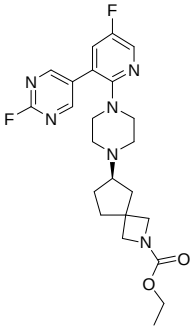
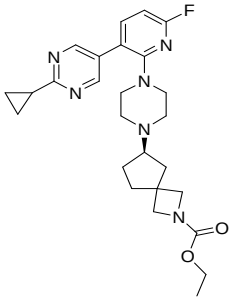
154	
155	
156	
157	
158	

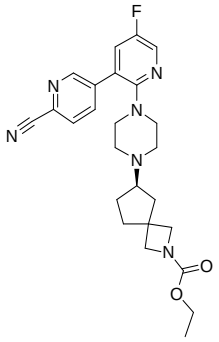
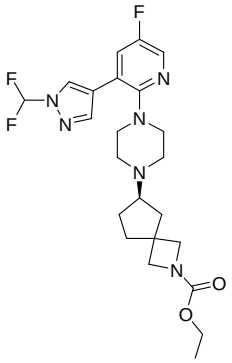
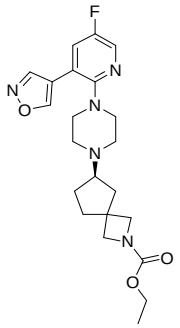
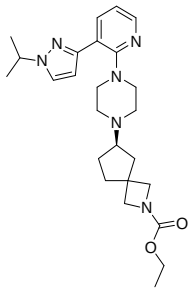
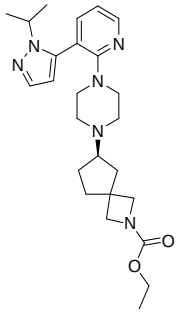
159	
160	
161	
162	
163	

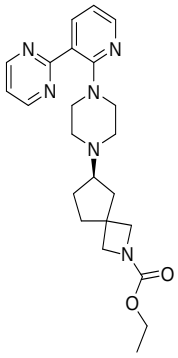
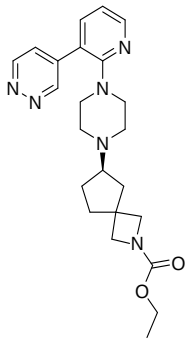
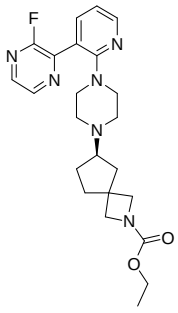
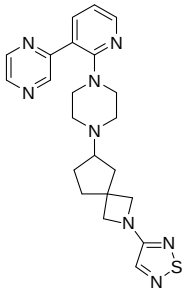
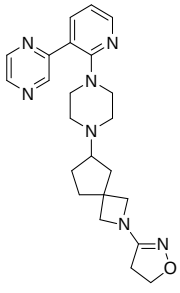
164	
165	
166	
167	
168	

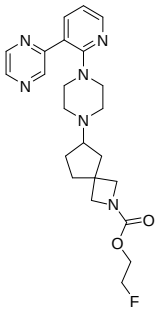
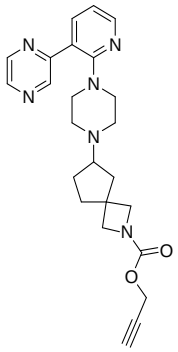
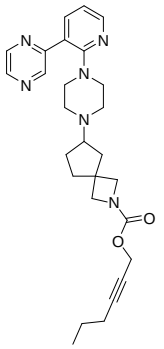
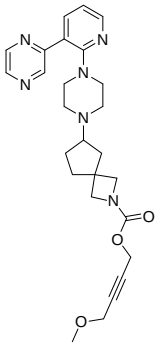
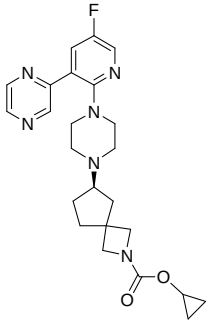
169	
170	
171	
172	
173	

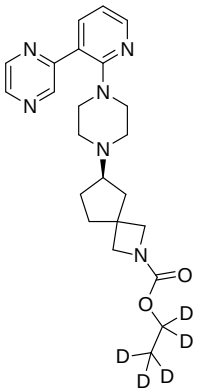
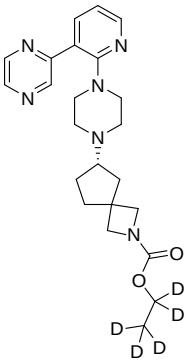
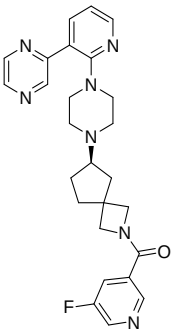
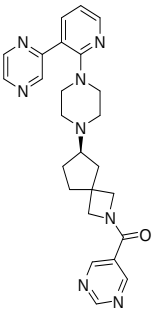
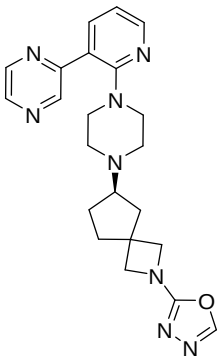
174	
175	
176	
177	
178	

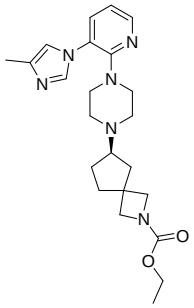
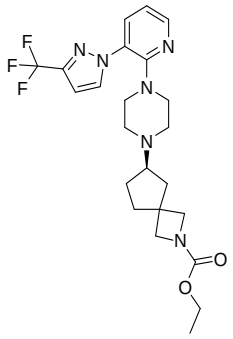
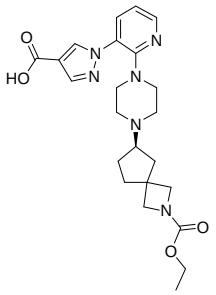
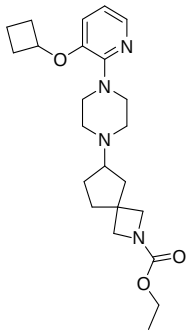
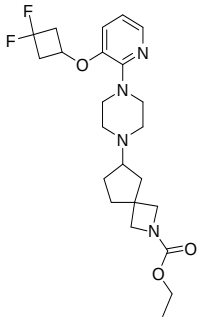
179	
180	
181	
182	
183	

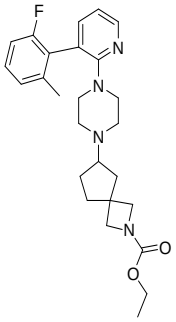
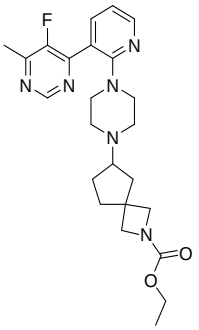
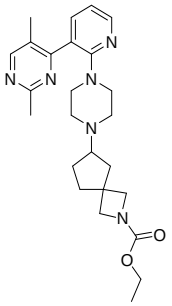
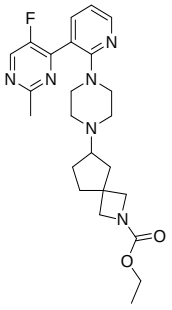
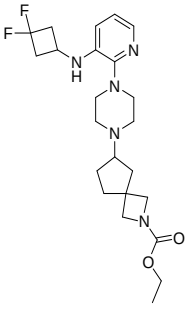
184	
185	
186	
187	
188	

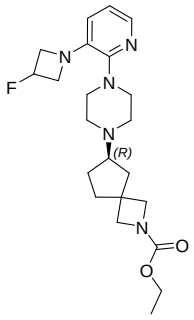
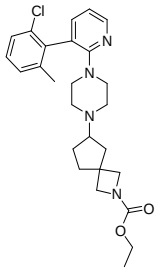
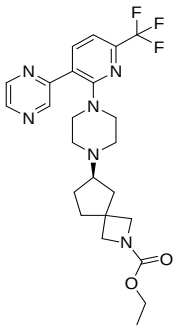
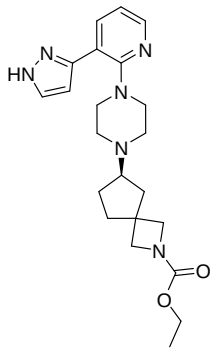
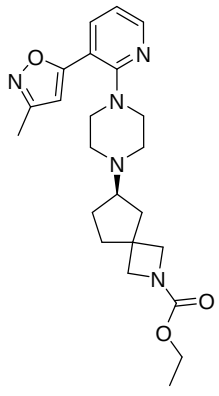
189	
190	
191	
192	
193	

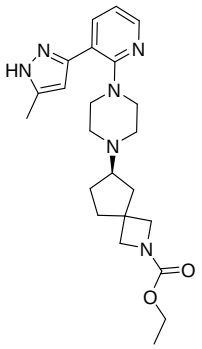
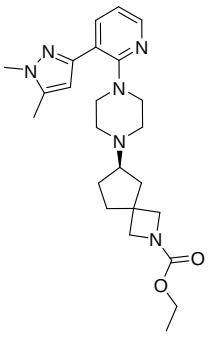
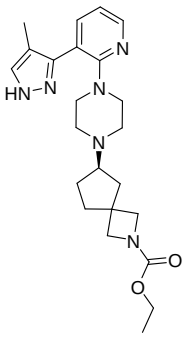
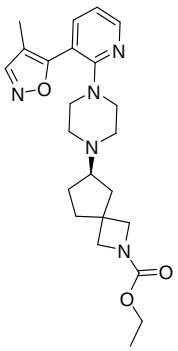
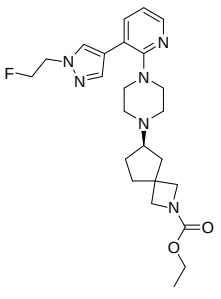
194	
195	
196	
197	
198	

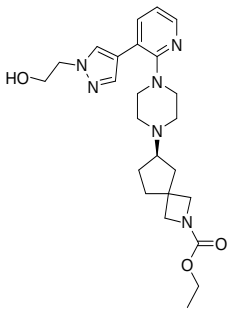
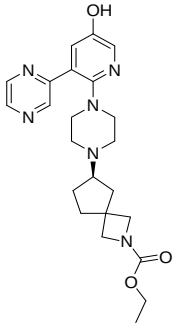
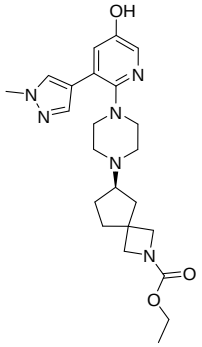
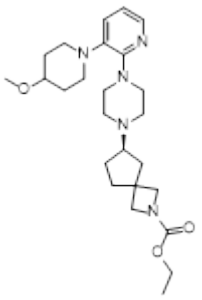
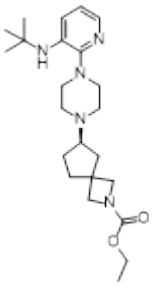
199	
200	
201	
202	
203	

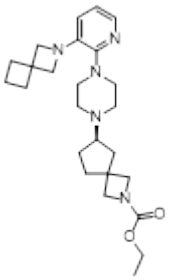
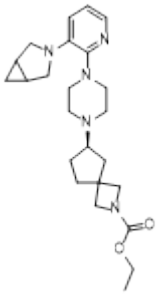
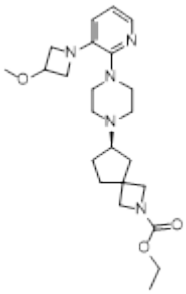
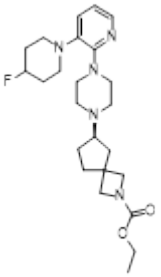
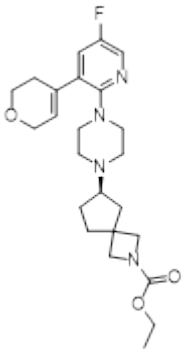
204	
205	
206	
207	
208	

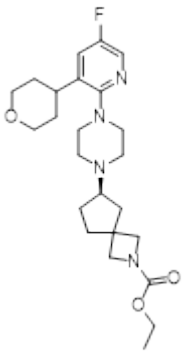
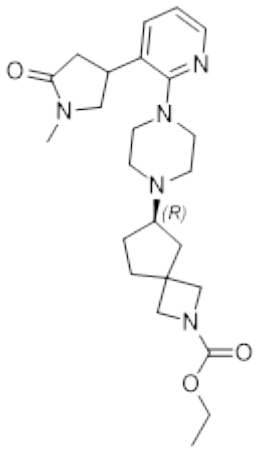
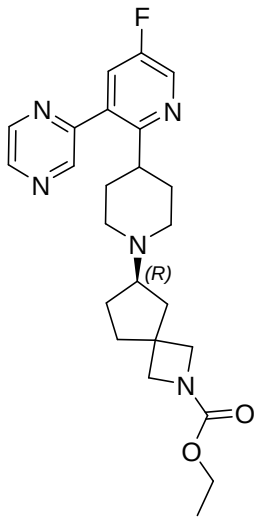
209	
210	
211	
212	
213	

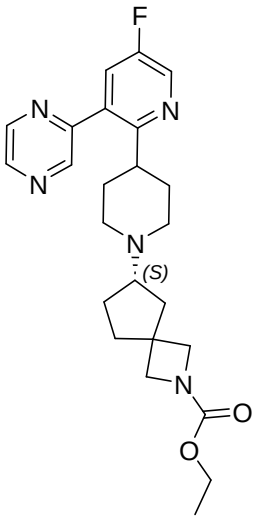
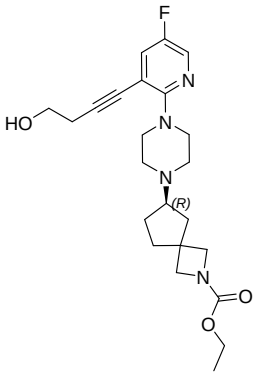
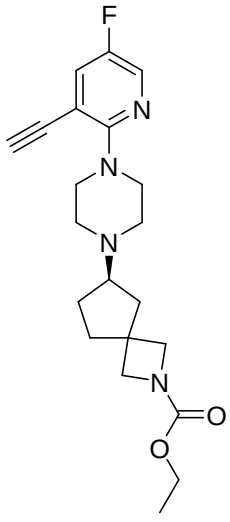
214	
215	
216	
217	
218	

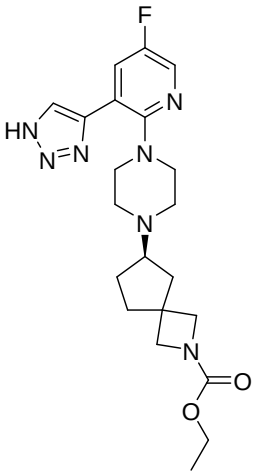
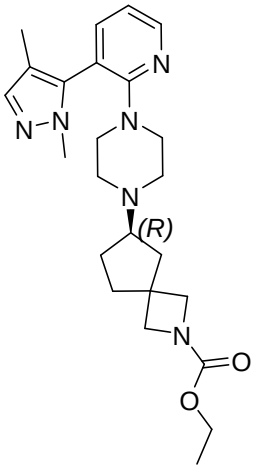
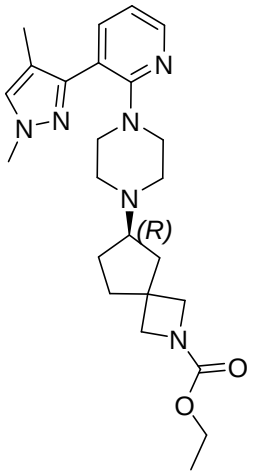
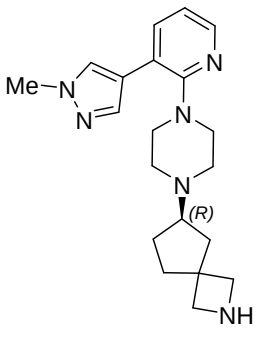
219	
220	
221	
222	
223	

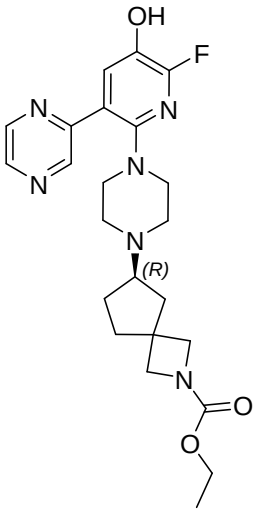
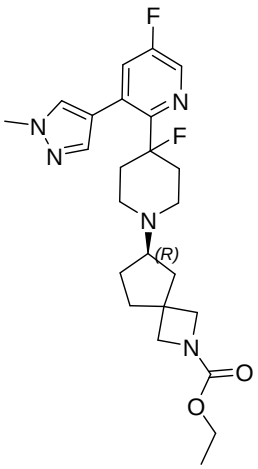
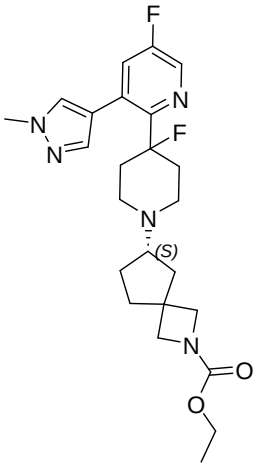
224	
225	
226	
227	
228	

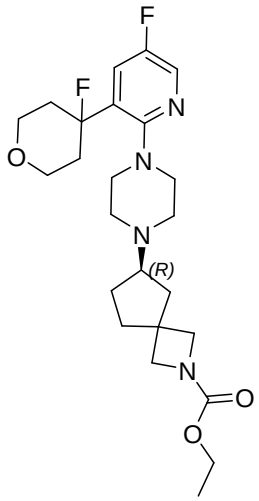
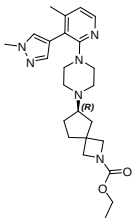
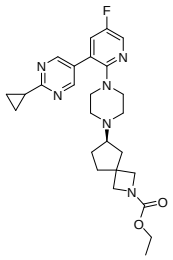
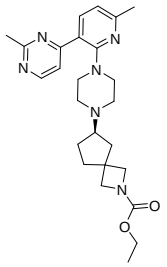
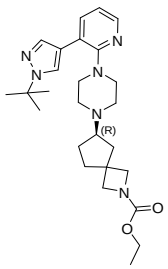
229	
230	
231	
232	
233	

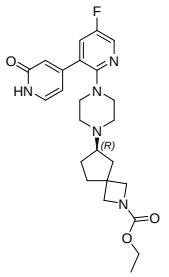
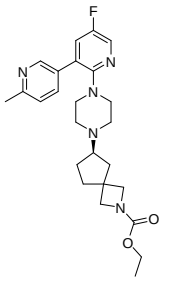
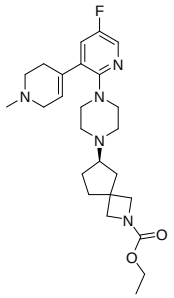
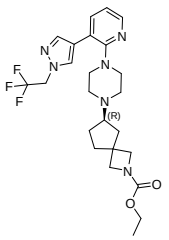
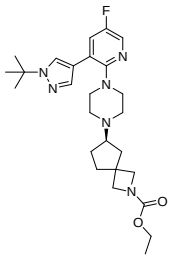
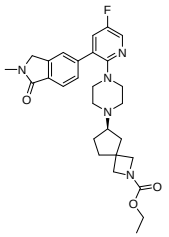
234	
235	
236	

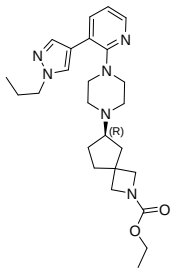
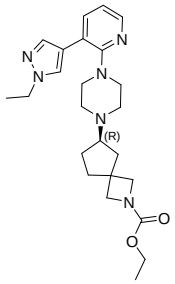
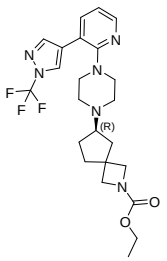
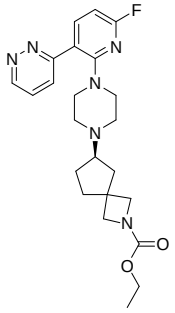
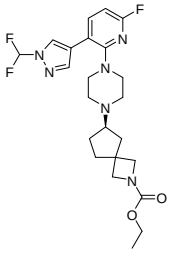
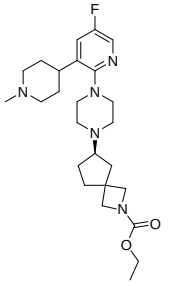
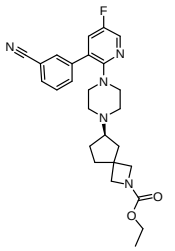
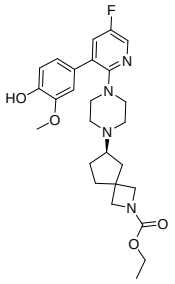
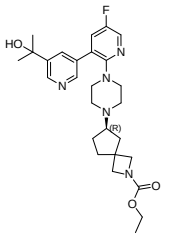
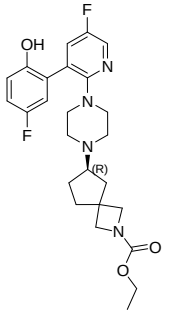
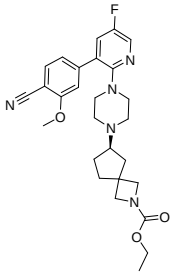
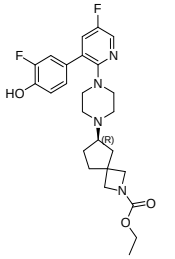
237	
238	
239	

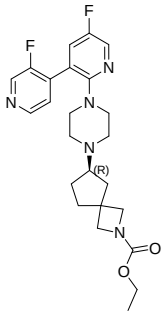
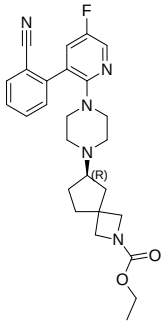
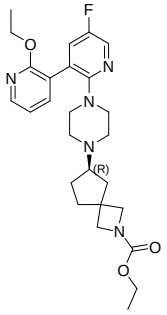
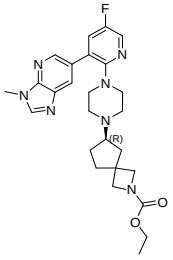
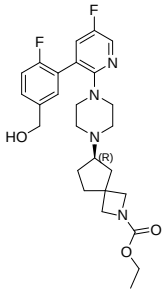
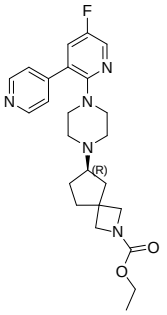
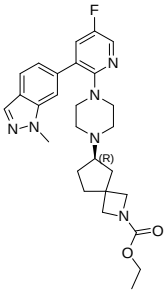
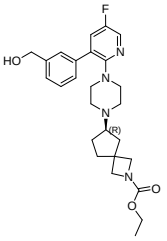
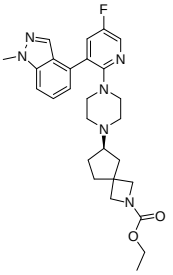
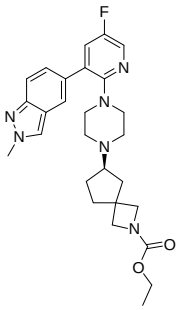
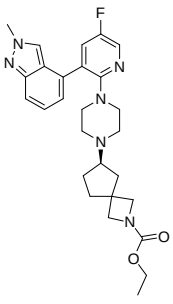
240	
241	
242	
243	

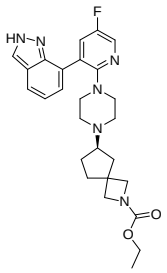
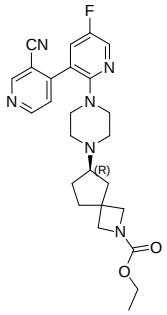
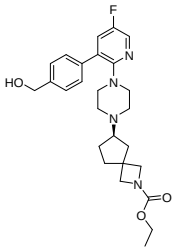
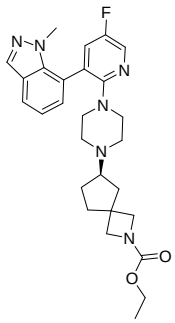
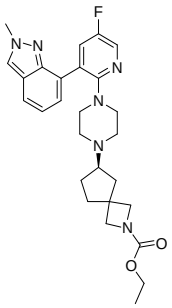
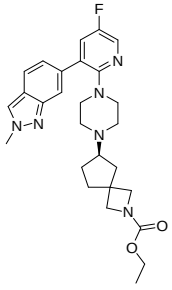
244	
245	
246	

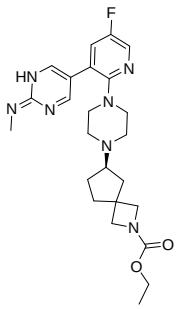
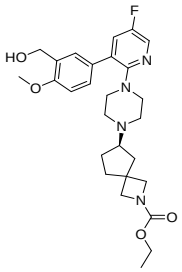
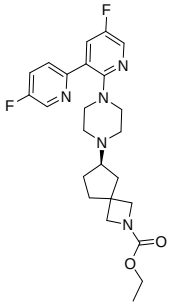
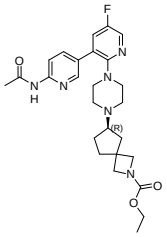
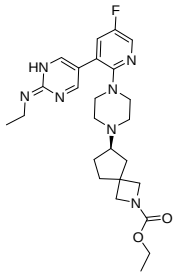
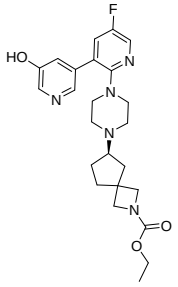
247	
248	
249	
250	
251	

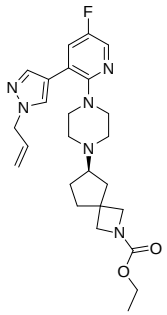
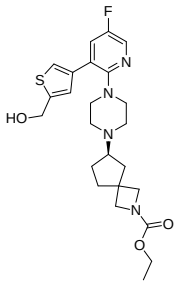
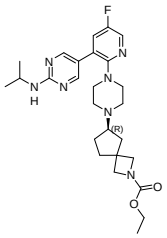
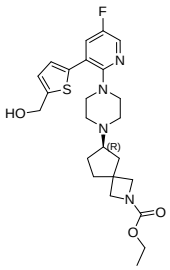
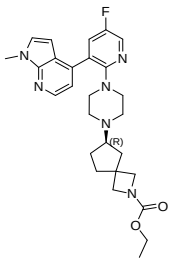
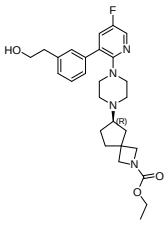
252	
253	
254	
255	
256	
257	

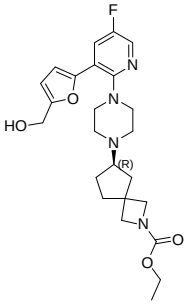
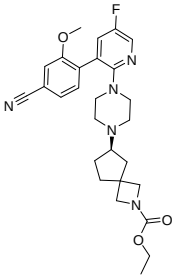
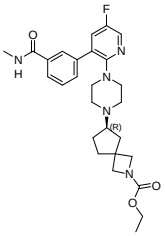
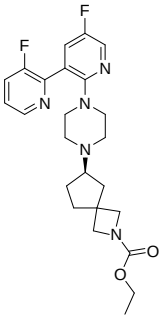
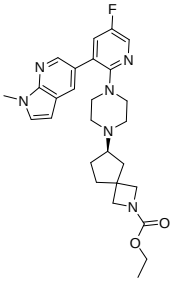
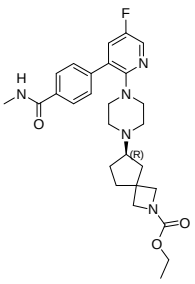
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

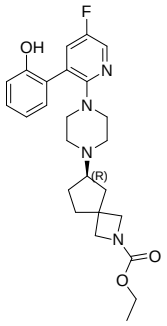
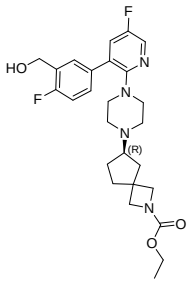
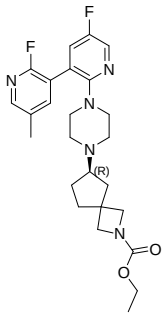
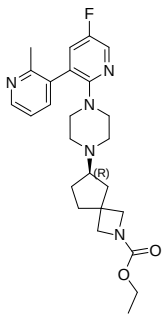
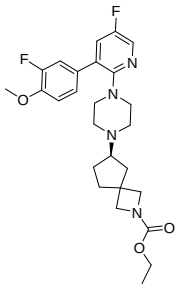
270	
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	
280	

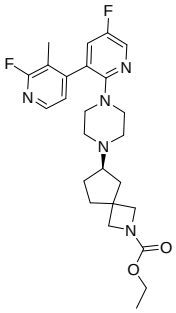
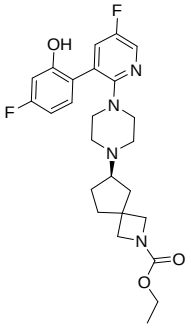
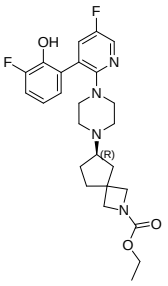
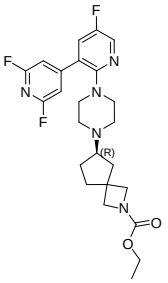
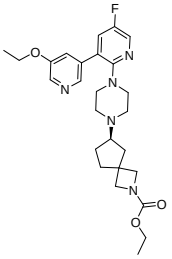
281	
282	
283	
284	
285	
286	

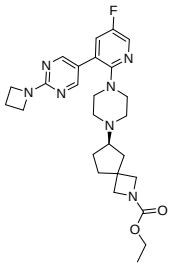
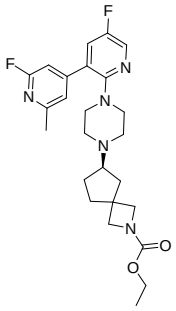
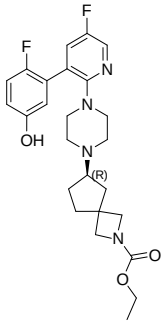
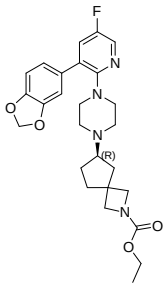
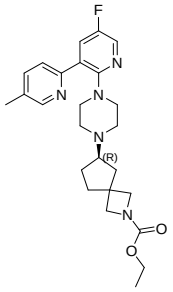
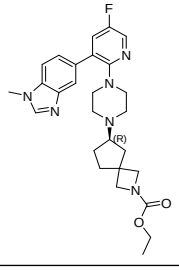
287	
288	
289	
290	
291	
292	

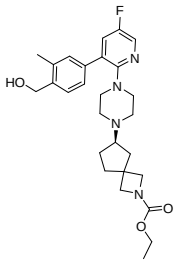
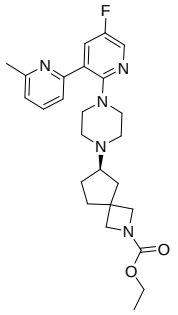
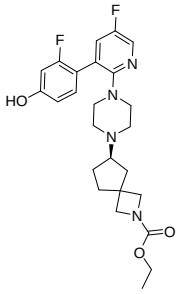
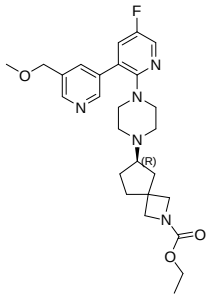
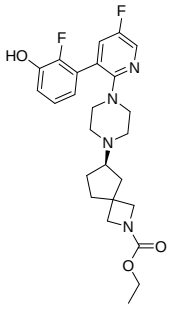
293	
294	
295	
296	
297	
298	

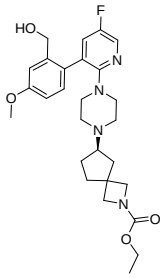
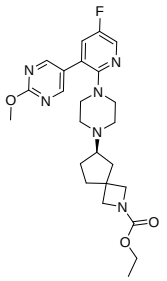
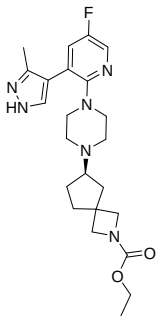
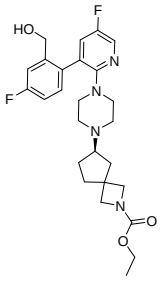
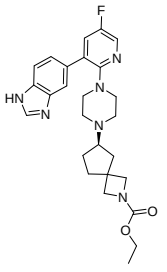
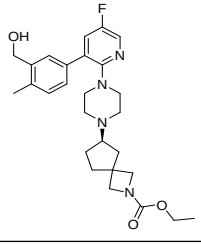
299	
300	
301	
302	
303	
304	

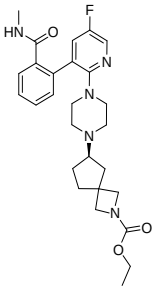
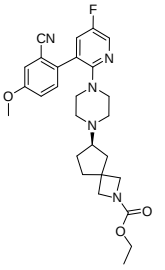
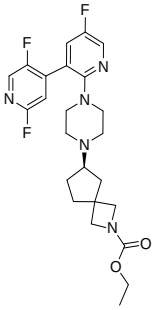
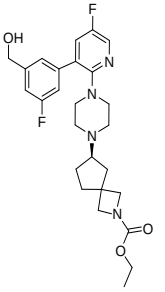
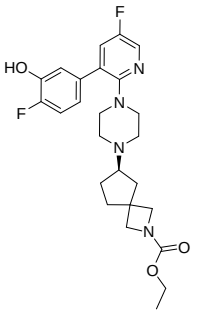
305	
306	
307	
308	
309	

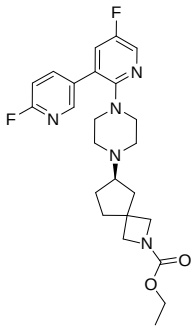
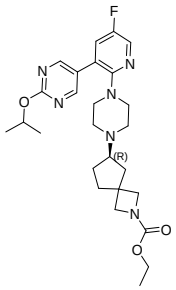
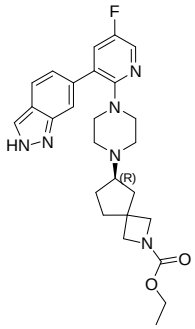
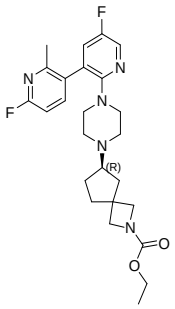
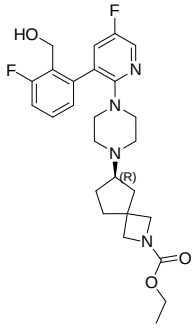
310	
311	
312	
313	
314	

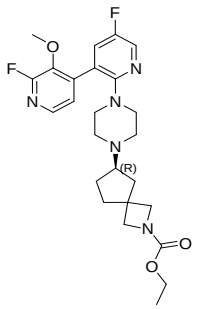
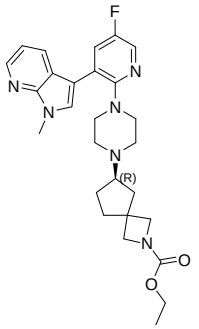
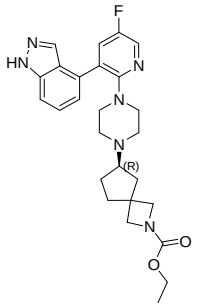
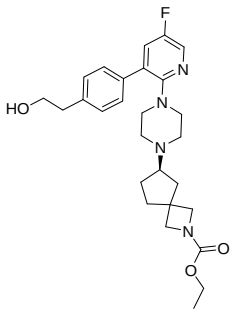
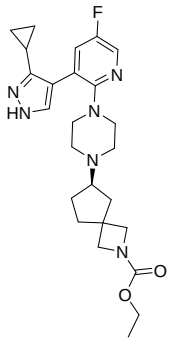
315	
316	
317	
318	
319	
320	

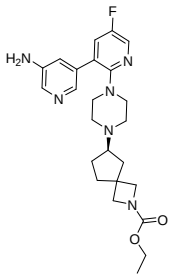
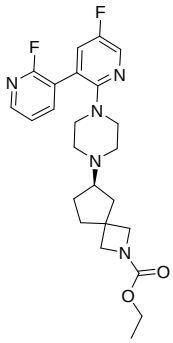
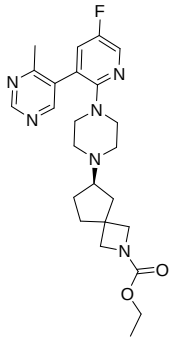
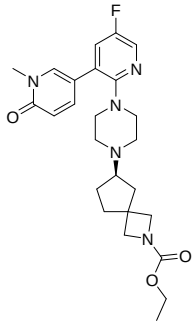
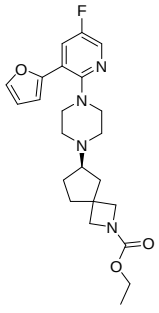
321	
322	
323	
324	
325	

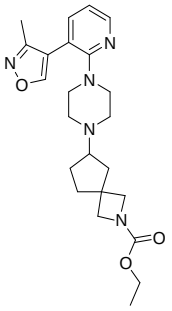
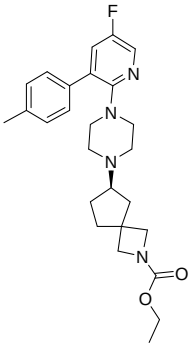
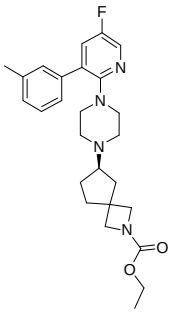
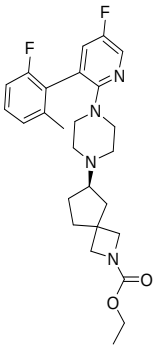
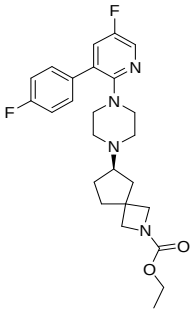
326	
327	
328	
329	
330	
331	

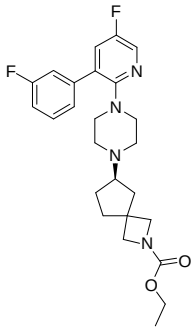
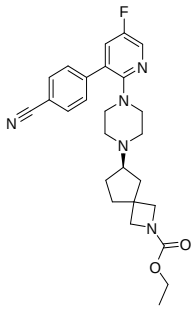
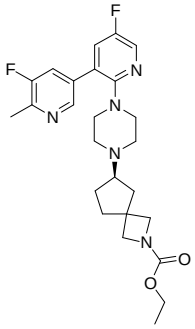
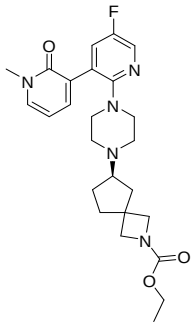
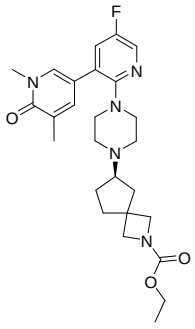
332	
333	
334	
335	
336	

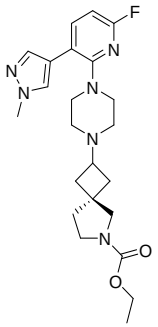
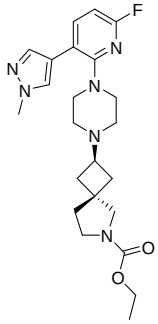
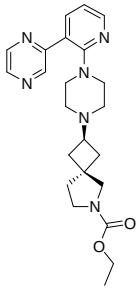
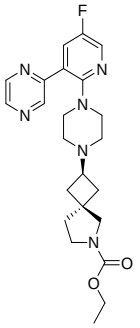
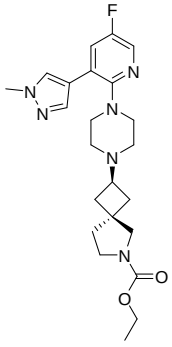
337	
338	
339	
340	
341	

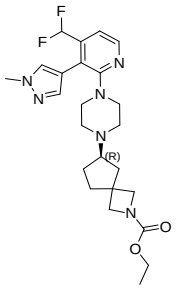
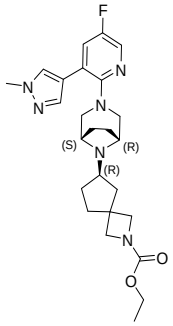
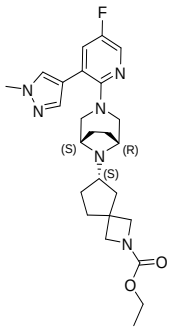
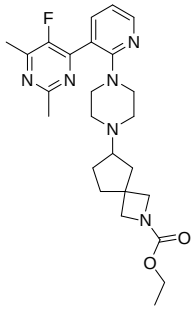
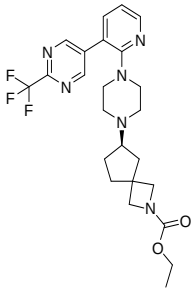
342	
343	
344	
345	
346	

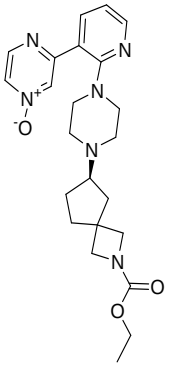
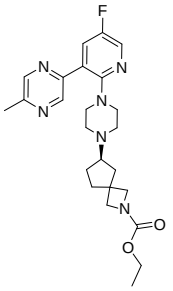
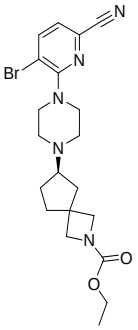
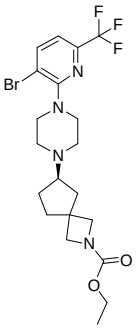
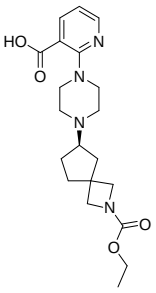
347	
348	
349	
350	
351	

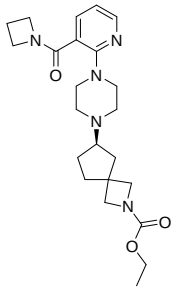
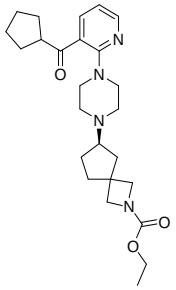
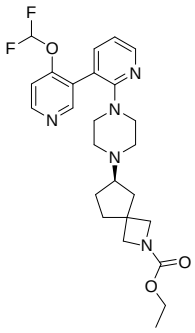
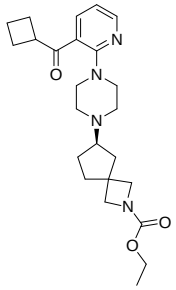
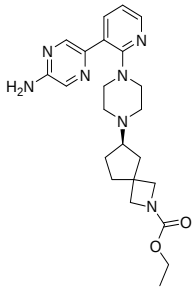
352	
353	
354	
355	
356	

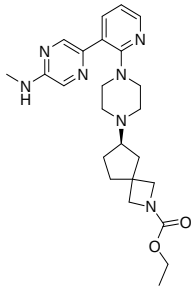
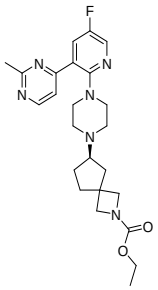
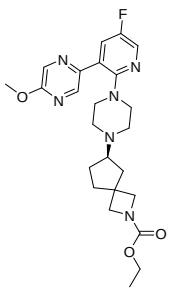
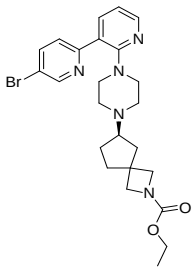
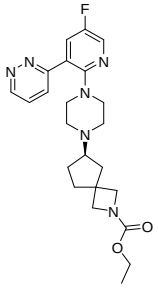
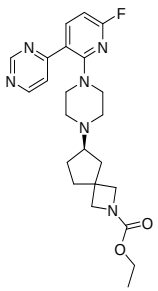
357	
358	
359	
360	
361	

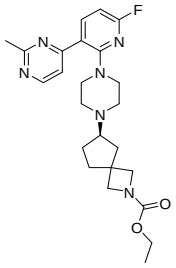
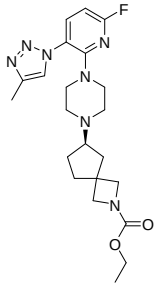
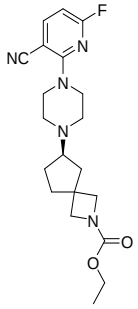
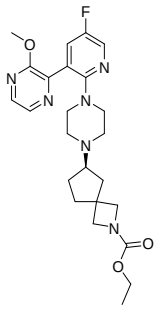
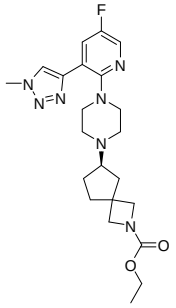
362	
363	
364	
365	
366	

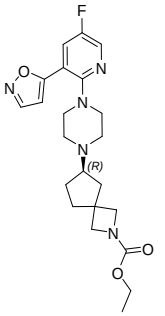
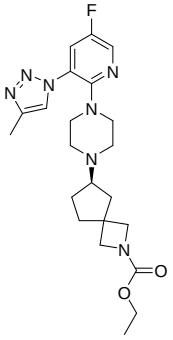
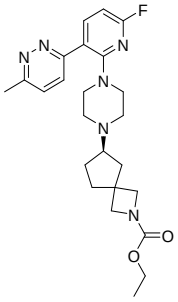
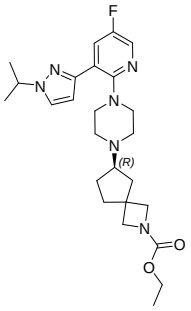
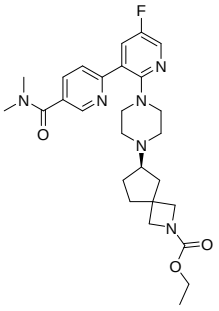
367	
368	
369	
370	
371	

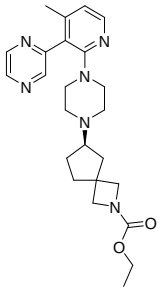
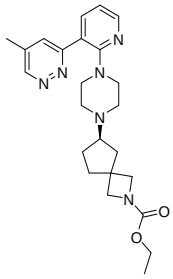
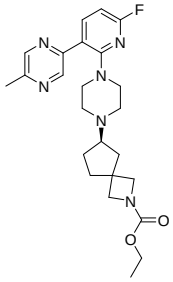
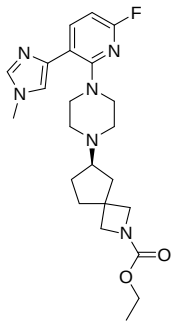
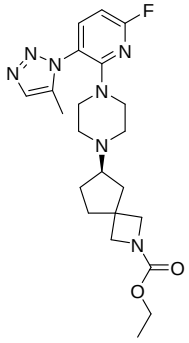
372	
373	
374	
375	
376	

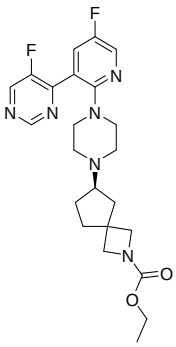
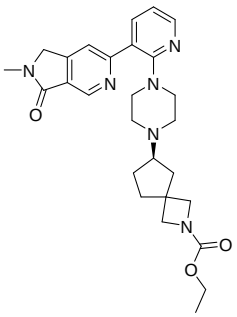
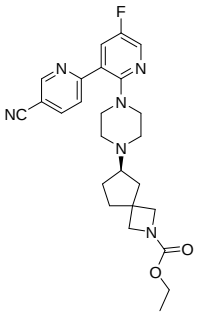
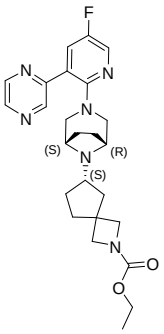
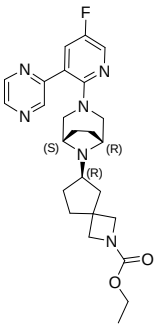
377	
378	
379	
380	
381	

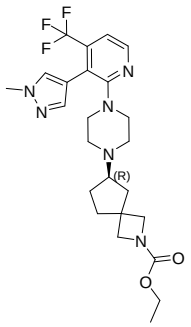
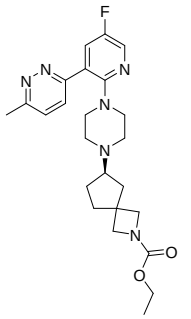
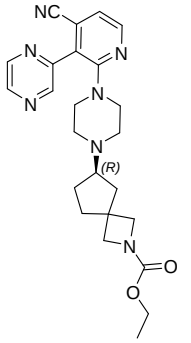
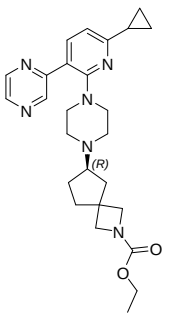
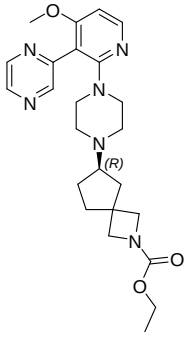
382	
383	
384	
385	
386	
387	

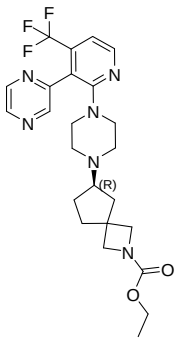
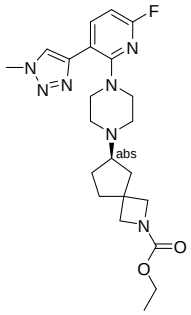
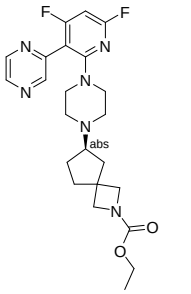
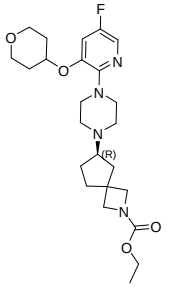
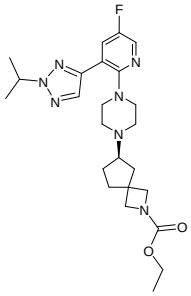
388	
389	
390	
391	
392	

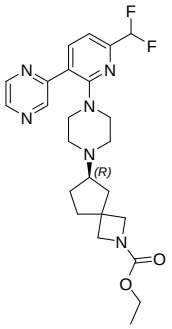
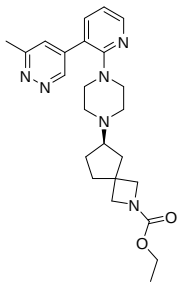
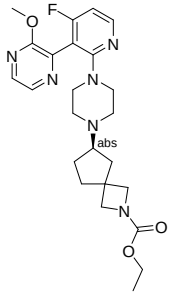
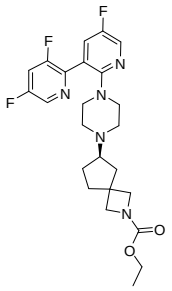
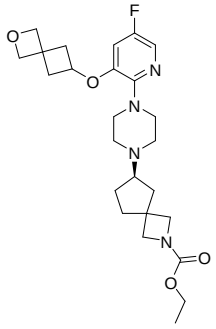
393	
394	
395	
396	
397	

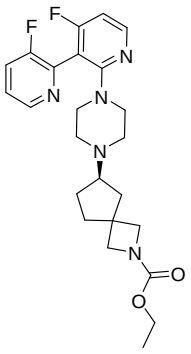
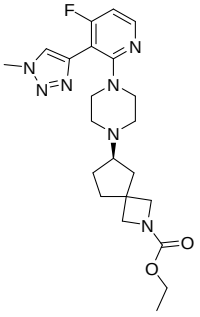
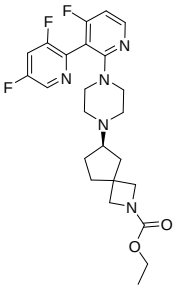
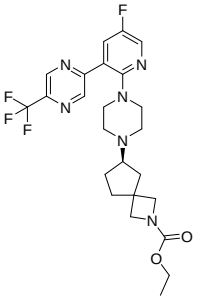
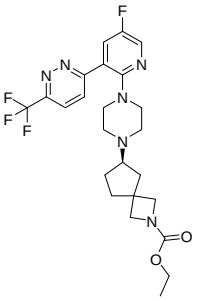
398	
399	
400	
401	
402	

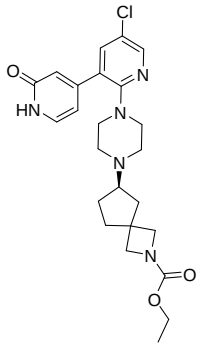
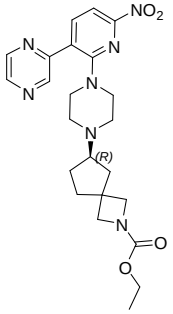
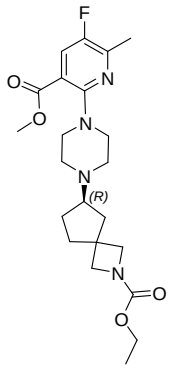
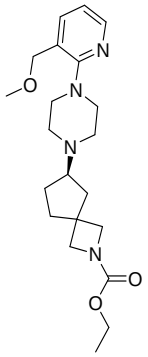
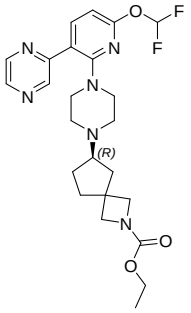
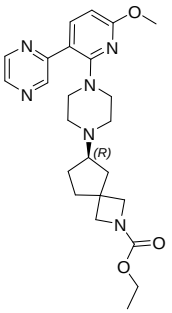
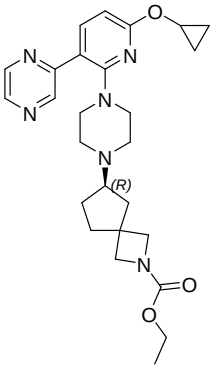
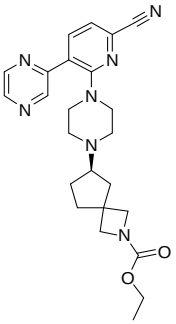
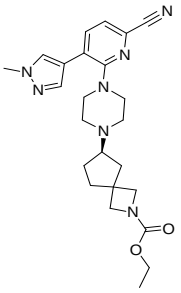
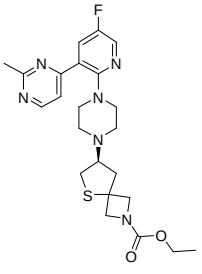
403	
404	
405	
406	
407	

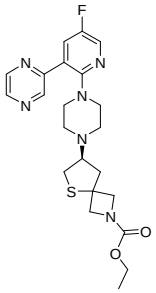
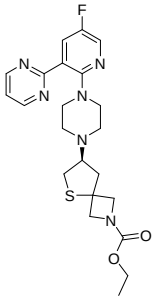
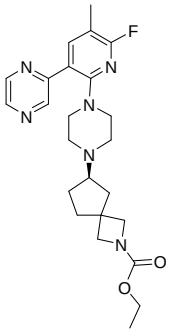
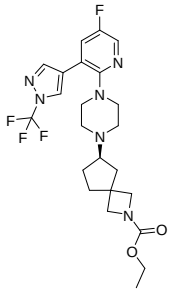
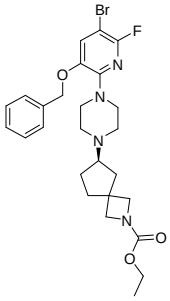
408	
409	
410	
411	
412	

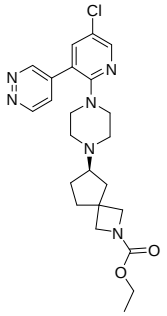
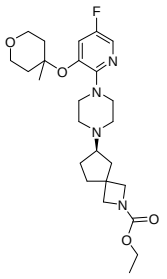
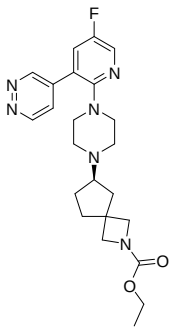
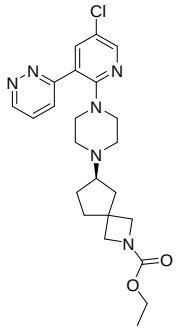
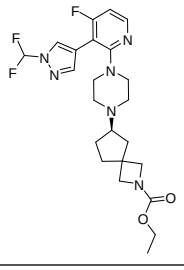
413	
414	
415	
416	
417	

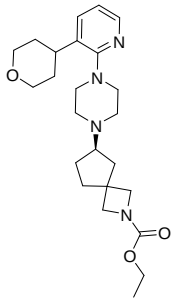
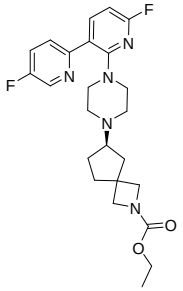
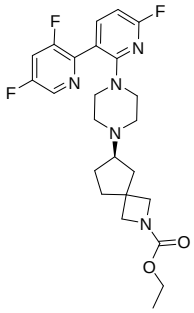
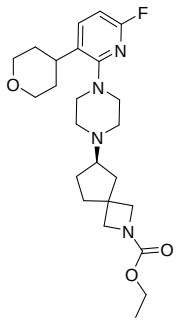
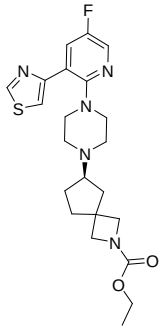
418	
419	
420	
421	
422	

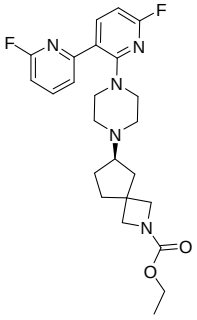
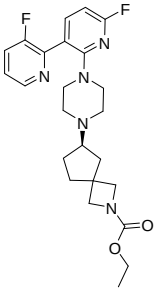
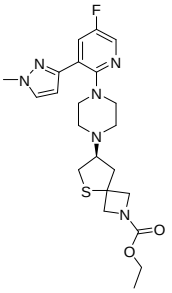
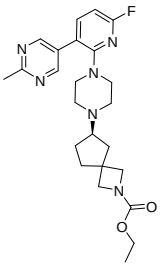
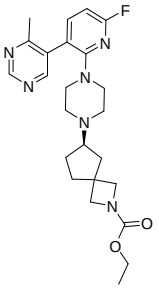
423	
424	
425	
426	
427	

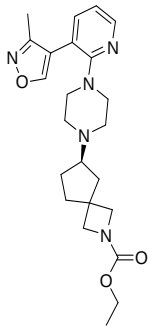
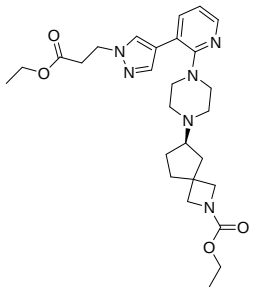
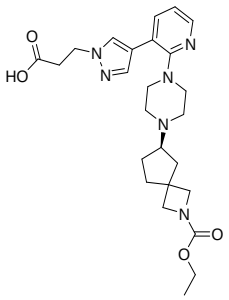
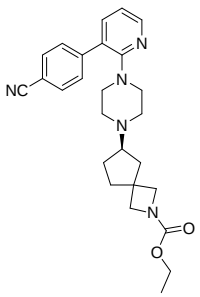
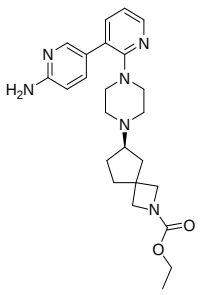
428	
429	
430	
431	
432	
433	
434	
435	
436	
437	

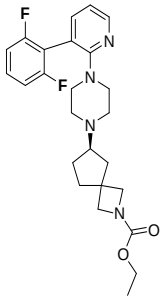
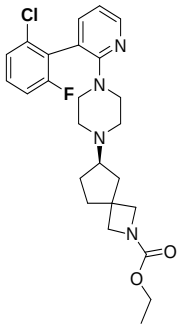
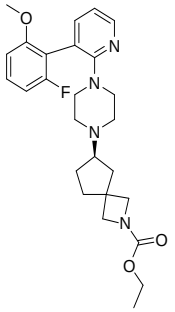
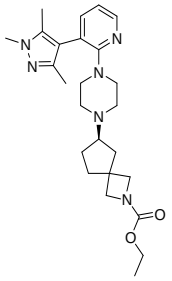
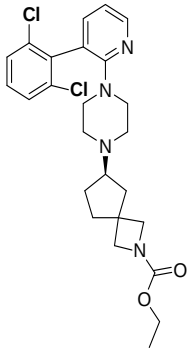
438	
439	
440	
441	
442	

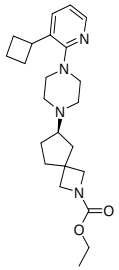
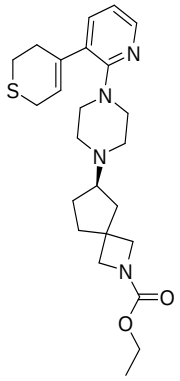
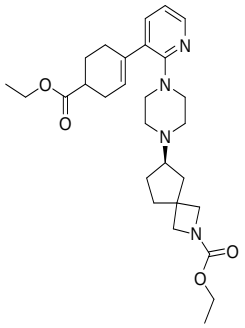
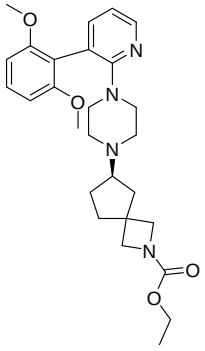
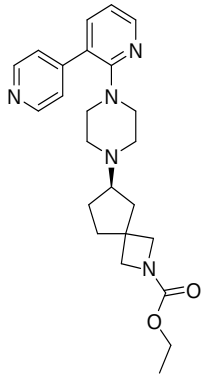
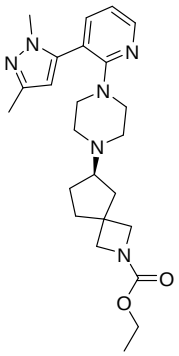
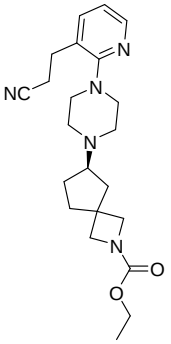
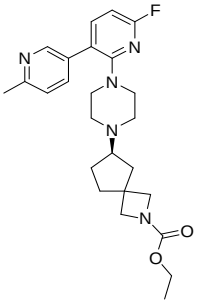
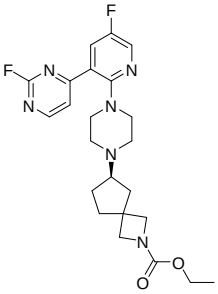
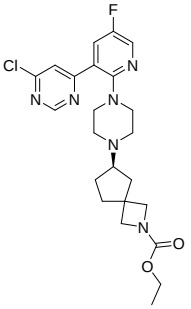
443	
444	
445	
446	
447	

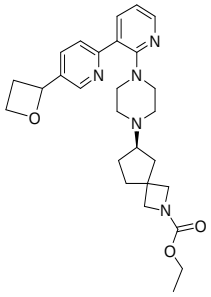
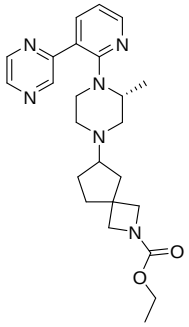
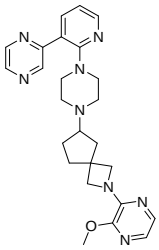
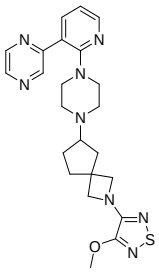
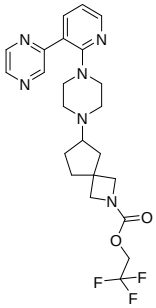
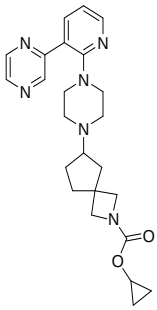
448	
449	
450	
451	
452	

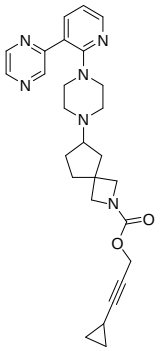
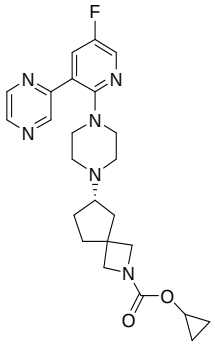
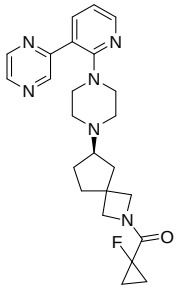
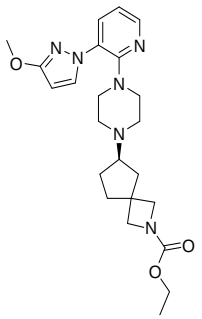
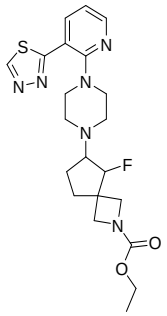
453	
454	
455	
456	
457	

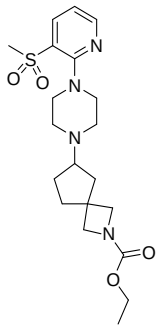
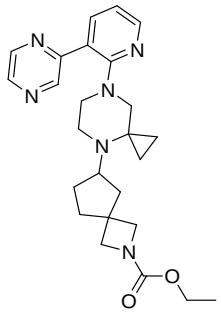
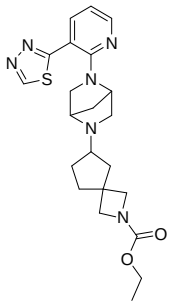
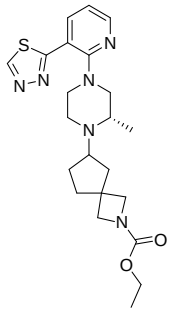
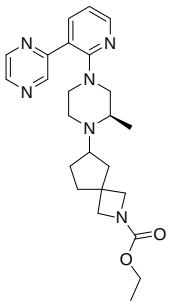
458	
459	
460	
461	
462	

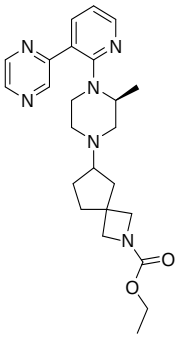
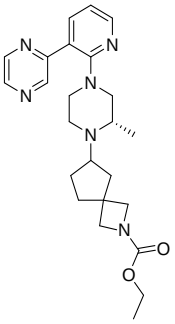
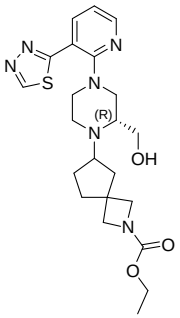
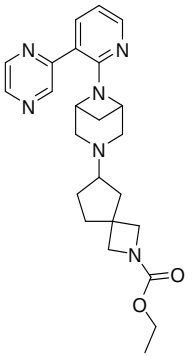
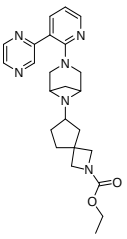
463	
464	
465	
466	
467	

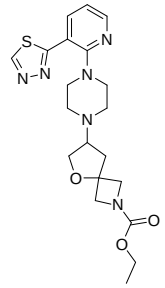
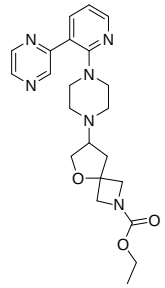
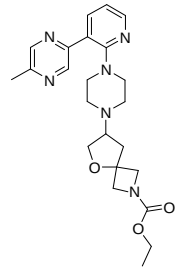
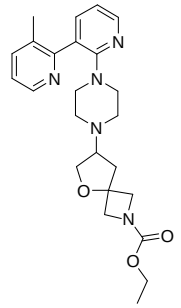
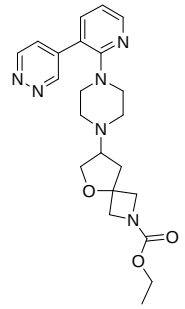
468	
469	
470	
471	
472	
473	
474	
475	
476	
477	

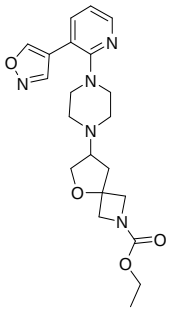
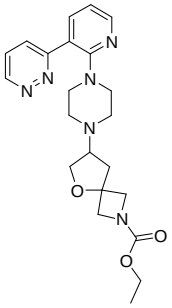
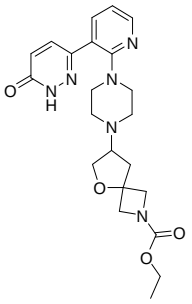
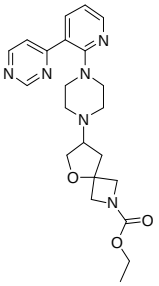
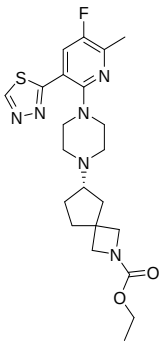
478	
479	
480	
481	
482	
483	

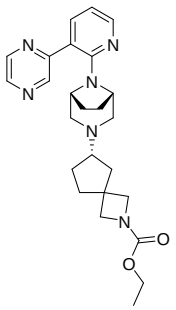
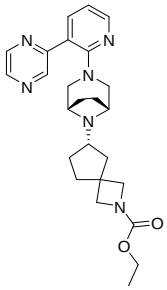
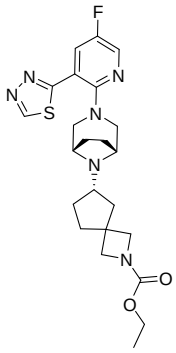
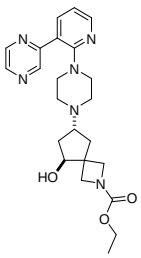
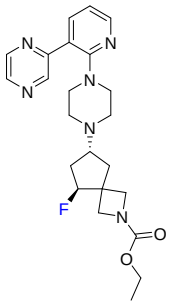
484	
485	
486	
487	
488	

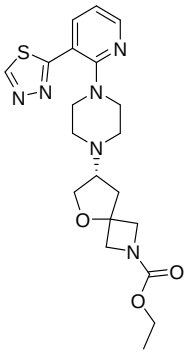
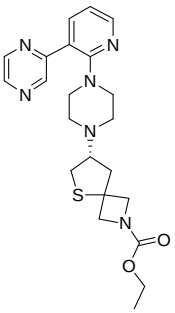
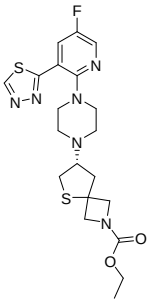
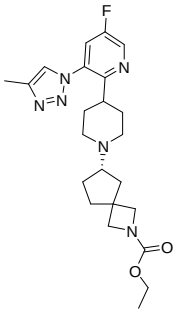
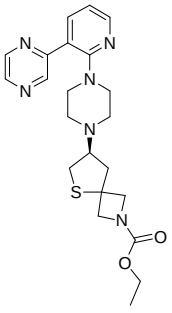
489	
490	
491	
492	
493	

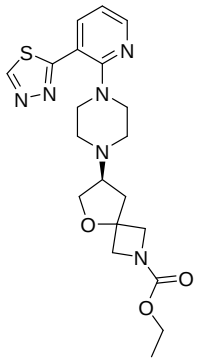
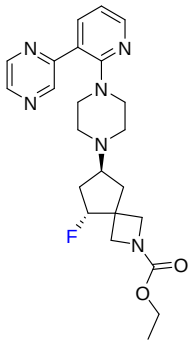
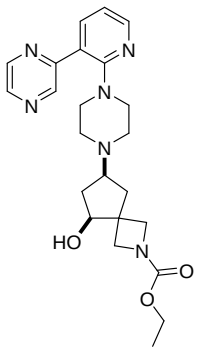
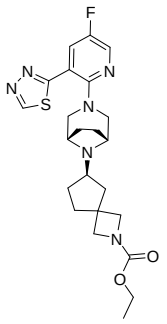
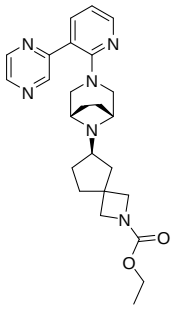
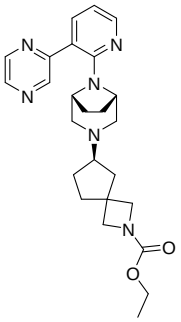
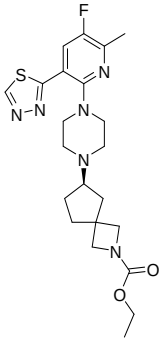
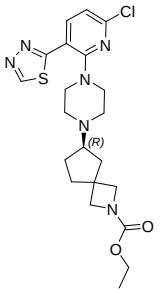
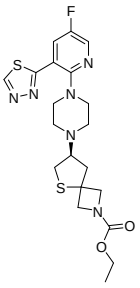
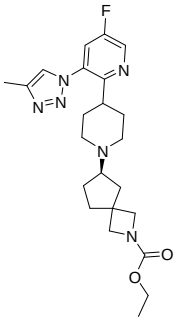
494	
495	
496	
497	
498	

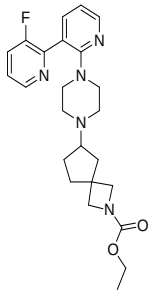
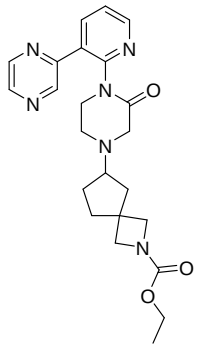
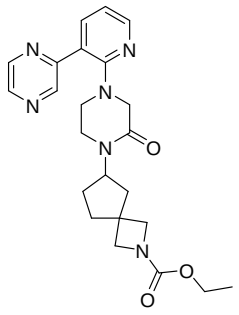
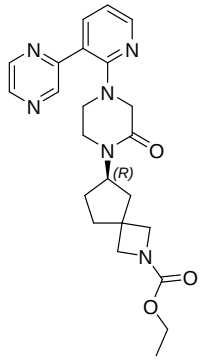
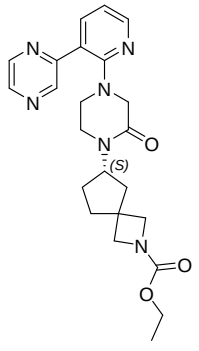
499	
500	
501	
502	
503	

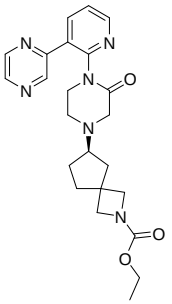
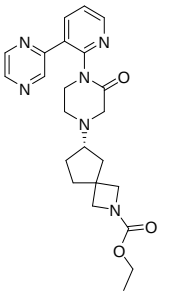
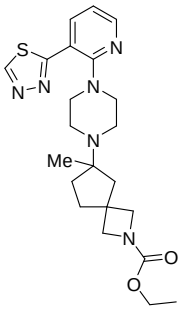
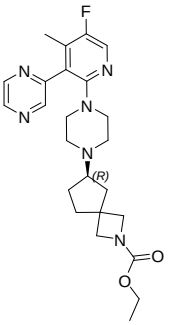
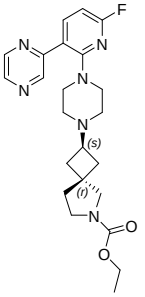
504	
505	
506	
507	
508	

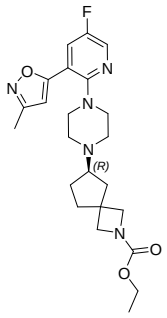
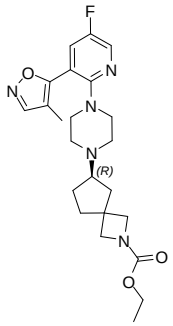
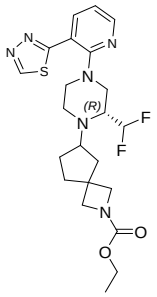
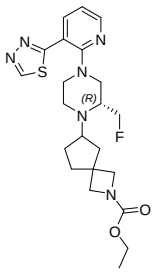
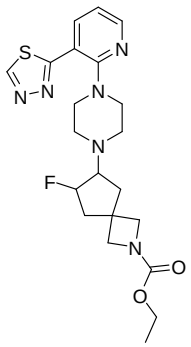
509	
510	
511	
512	
513	

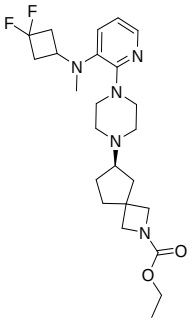
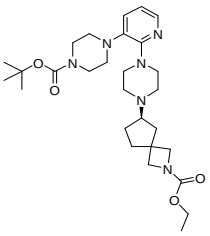
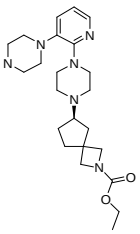
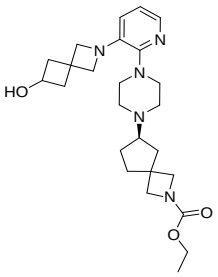
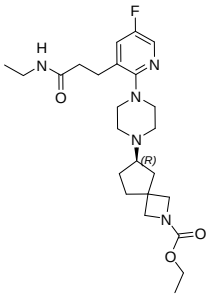
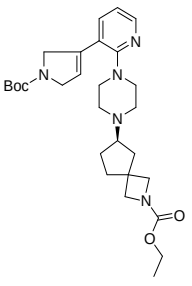
514	
515	
516	
517	
518	

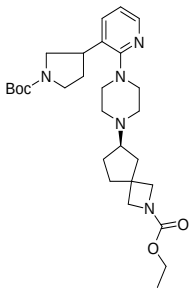
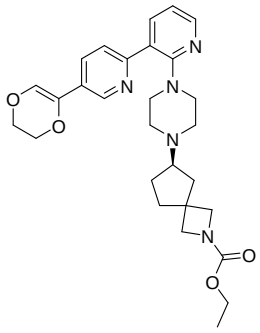
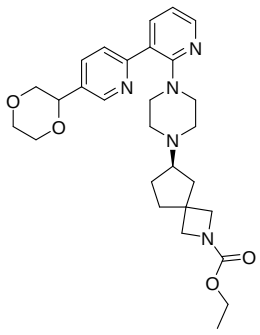
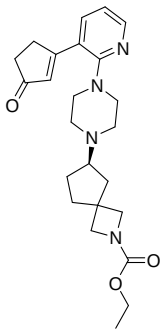
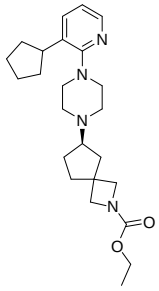
519	
520	
521	
522	
523	
524	
525	
526	
527	
528	

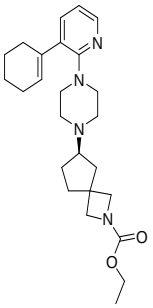
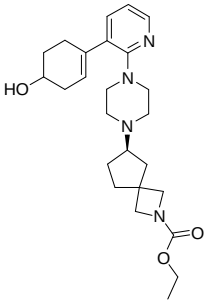
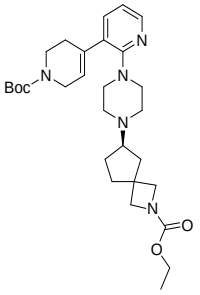
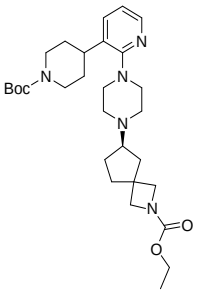
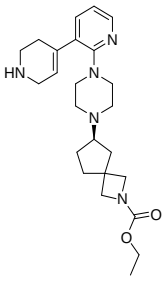
529	
530	
531	
532	
533	

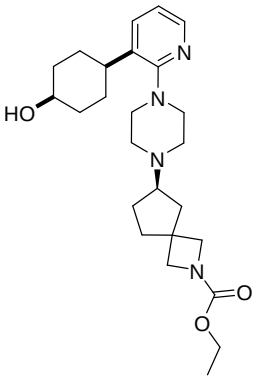
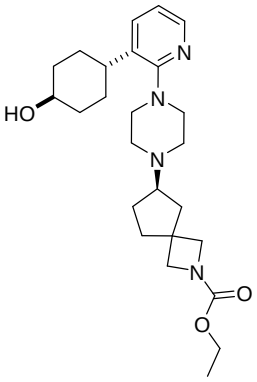
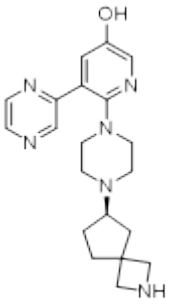
534	
535	
536	
537	
538	

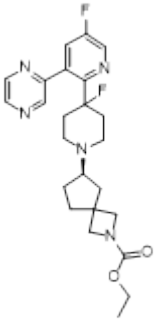
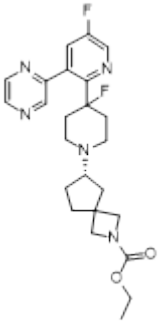
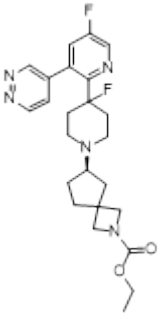
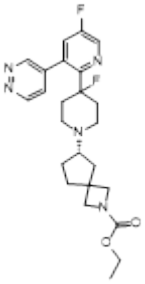
539	
540	
541	
542	
543	

544	
545	
546	
547	
548	
549	

550	
551	
552	
553	
554	

555	
556	
557	
558	
559	

560	
561	
562	

563	
564	
565	
566	

La presente descripción también incluye todos los compuestos etiquetados isotópicamente farmacéuticamente aceptables, que son idénticos a los recitados en la presente, en donde uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la

masa atómica o número de masa que predomina en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos adecuados para su inclusión en los compuestos de la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, isótopos de hidrógeno, tales como ^{2}H, ^{3}H; carbono, tales como ^{11}C, ^{13}C y ^{14}C; cloro, tal como ^{36}Cl; flúor, tal como ^{18}F; yodo, tal como ^{123}I y ^{125}I; nitrógeno, tal como ^{13}N y ^{15}N; oxígeno, tal como ^{15}O, ^{17}O y ^{18}O; fósforo, tal como ^{32}P; y azufre, tal como ^{35}S. Los compuestos etiquetados isotópicamente pueden incluir combinaciones de dos o más de los isótopos anteriores, iguales o diferentes. Ciertos compuestos etiquetados isotópicamente de la presente descripción, por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de fármacos y/o sustrato en tejido (p. ej., ensayos). Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^{3}H o “T”, y carbono-14, es decir, ^{14}C, son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y sus medios fáciles de detección. La sustitución con isótopos más pesados tales como el deuterio, es decir, ^{2}H, o “D”, puede resultar en ciertas ventajas terapéuticas que surgen de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, aumento de la vida media in vivo, o necesidades de dosificación reducida y, por tanto, se pueden preferir en algunas circunstancias. La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C, ^{18}F, ^{15}O y ^{13}N, puede ser útil en estudios de

tomografía por emisión de positrones (PET, por sus siglas en inglés) para examinar la ocupación del receptor de sustrato. Los compuestos etiquetados isotópicamente de la presente descripción generalmente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o mediante procesos análogos a los descritos en los Esquemas adjuntos y/o en los Ejemplos y Preparaciones usando un reactivo etiquetado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no etiquetado empleado previamente. Los solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la descripción incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización se puede sustituir isotópicamente, p. ej., D_2O, acetona-d_6 o DMSO-d_6.

Las estructuras químicas que tienen uno o más estereocentros ilustrados con enlaces en cuña discontinuos y en negrita (es decir,  y ) pretenden indicar la estereoquímica absoluta del (de los) estereocentro(s) presente(s) en la estructura química. Los enlaces simbolizados por una línea simple no indican una preferencia estéreo. Los enlaces simbolizados por enlaces rectos discontinuos o en negrita (es decir,  y ) pretenden indicar una estereoquímica relativa del (de los) estereocentro(s) presente(s) en la estructura química. A menos que se indique de cualquier otra manera, las estructuras químicas que incluyen uno o más estereocentros que se ilustran en la presente sin indicar la

estereoquímica absoluta o relativa, abarcan todas las formas estereoisoméricas posibles del compuesto (p. ej., diaestereómeros, enantiómeros) y mezclas de estos. Las estructuras con una única línea en cuña en negrita o discontinua, y al menos una línea simple adicional, abarcan una única serie enantiomérica de todos los diaestereómeros posibles. Similarmente, se pretende que las estructuras químicas que tienen grupos alquenilo abarquen orientaciones cis y trans, o cuando se sustituyen, isómeros E y Z de la estructura química.

Sales y cocristales farmacéuticamente aceptables

Como se usa en la presente, el término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales de un compuesto que son, dentro del alcance del criterio médico sensato, adecuadas para usar en contacto con los tejidos de humanos y animales inferiores sin efectos secundarios indebidos, tales como toxicidad, irritación, respuesta alérgica y lo similar, y son proporcionales a una relación beneficio/riesgo razonable.

Las sales farmacéuticamente aceptables son muy conocidas en la técnica. Por ejemplo, S. M. Berge et al., describen sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19, que se incorpora en la presente como referencia. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos

en la presente incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Estas sales se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos.

Como se usa en la presente, “Fórmula (I)”, “Fórmula (Ia)”, “Fórmula (Ib)”, “Fórmula (Ic)”, “Fórmula (Id)” y “Fórmula (Ie)” también se definen para incluir todas las formas de los compuestos de la descripción, que incluyen, pero no se limitan a, hidratos, solvatos, isómeros (incluidos, por ejemplo, estereoisómeros rotacionales), formas cristalinas y no cristalinas, isomorfos, polimorfos, metabolitos. profármacos de estos. Por ejemplo, los compuestos descritos en la presente, o sales farmacéuticamente aceptables de estos, pueden existir en formas solvatadas y no solvatadas con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y lo similar. Cuando el solvente o el agua se unen fuertemente, el complejo tendrá una estequiometría bien definida independiente de la humedad. Sin embargo, cuando el solvente o el agua se unen débilmente, como en los solvatos de canal y los compuestos higroscópicos, el contenido de agua/solvente dependerá de la humedad y las condiciones de secado. En tales casos, la no estequiometría será la norma. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la presente descripción.

Los compuestos de la descripción pueden existir como clatratos u otros complejos (p. ej., cocristales). Dentro del alcance de la descripción se incluyen complejos tales como clatratos, complejos de inclusión fármaco-huésped en donde el fármaco y el huésped están presentes en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. También se incluyen complejos de los compuestos de la descripción que contienen dos o más componentes orgánicos e/o inorgánicos, que pueden estar en cantidades estequiométricas o no estequiométricas. Los complejos resultantes pueden estar ionizados, parcialmente ionizados o no ionizados. Para una revisión de tales complejos, ver J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 de Haleblian (agosto1975). Los cocristales se definen típicamente como complejos cristalinos de constituyentes moleculares neutros que se unen mediante interacciones no covalentes, pero también podrían ser un complejo de una molécula neutra con una sal. Los cocristales se pueden preparar mediante cristalización en estado fundido, mediante recristalización en solventes o al triturar físicamente los componentes entre sí; ver O. Almarsson and M. J. Zaworotko, Chem. Commun. 2004, 17, 1889-1896. Para una revisión general de los complejos multicomponente, ver J. K. Haleblian, J. Pharm. Sci. 1975, 64, 1269-1288.

En algunos casos, los compuestos de la presente descripción pueden existir y/o aislarse como atropisómeros

(p. ej., uno o más atropenantiómeros). Los expertos en la técnica reconocerán que puede existir atropisomerismo en un compuesto que tiene dos o más anillos aromáticos (por ejemplo, dos anillos aromáticos unidos mediante un enlace sencillo). Ver, p. ej., Freedman, T. B. et al., Absolute Configuration Determination of Chiral Molecules in the Solution State Using Vibrational Circular Dichroism. Chirality 2003, 15, 743-758; y Bringmann, G. et al., Atroposelective Synthesis of Axially Chiral Biaryl Compounds. Angew. Chem., Int. Ed. 2005, 44, 5384-5427.

Cuando cristaliza cualquier racemato, son posibles cristales de dos tipos diferentes. El primer tipo es el compuesto racémico (racemato verdadero) mencionado anteriormente, en donde se produce una forma homogénea de cristal que contiene ambos enantiómeros en cantidades equimolares. El segundo tipo es la mezcla racémica o conglomerado en donde se producen dos formas de cristal en cantidades equimolares, que comprende cada una un único enantiómero.

Los compuestos de la presente descripción también pueden existir como un N-óxido de estos, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o N-óxido.

Como sabe el experto en la técnica, los compuestos de amina (es decir, los que comprenden uno o más átomos de nitrógeno), por ejemplo, aminas terciarias, pueden formar N-óxidos (también conocidos como óxidos de amina o N-óxidos

de amina). Generalmente, un N-óxido tiene la fórmula R_3N^+-O~ en donde la amina original R_3N puede ser, por ejemplo, una amina terciaria (por ejemplo, cada R es independientemente alquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, o lo similar), una amina heterocíclica o heteroaromática (por ejemplo, R_3N juntos forman 1-alquilpiperidina, 1-alquilpirrolidina, 1-bencilpirrolidina o piridina). Por ejemplo, un nitrógeno de imina, especialmente nitrógeno de imina heterocíclico o heteroaromático, o un átomo de nitrógeno de tipo piridina (=N-), tal como un átomo de nitrógeno en piridina, piridazina o pirazina, se puede oxidar en N para formar el N-óxido que comprende el grupo $\equiv N^+$-O^-. Por lo tanto, un compuesto de acuerdo con la presente descripción que comprende uno o más átomos de nitrógeno (p. ej., un átomo de nitrógeno de imina) puede ser capaz de formar un N-óxido de este (p. ej., mono-N-óxidos, bis-N-óxidos o multi-N-óxidos, o mezclas de estos dependiendo del número de átomos de nitrógeno adecuados para formar N-óxidos estables).

Como se usa en la presente, el término “N-óxido(s)” se refiere a todas las formas posibles, y en particular a todas las estables, de N-óxido de los compuestos de amina (p. ej., compuestos que comprenden uno o más átomos de nitrógeno de imina) descritos en la presente, tales como mono-N-óxidos (incluidos diferentes isómeros cuando más de un átomo de nitrógeno de un compuesto de amina puede formar

un mono-N-óxido) o múltiples N-óxidos (p. ej., bis-N-óxidos), o mezclas de estos en cualquier relación.

Como se señaló anteriormente, los compuestos de la descripción (o N-óxidos de estos) pueden existir en la forma de sales farmacéuticamente aceptables derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Dependiendo del compuesto particular, una sal del compuesto puede ser ventajosa debido a una o más de las propiedades físicas de la sal, tales como una mayor estabilidad farmacéutica en diferentes temperaturas y humedades, o una solubilidad deseable en agua o aceite. En algunos casos, también se puede usar una sal de un compuesto como una ayuda en el aislamiento, purificación y/o resolución del compuesto.

Cuando se pretende administrar una sal a un paciente (en lugar de, por ejemplo, usarse en un contexto in vitro), preferentemente la sal es farmacéuticamente aceptable. El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sal preparada al combinar un compuesto de la presente descripción con un ácido cuyo anión, o una base cuyo catión, se considera generalmente adecuado para el consumo humano. Las sales farmacéuticamente aceptables son particularmente útiles como productos de los métodos de la presente descripción debido a su mayor solubilidad acuosa en relación con el compuesto original.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos de la presente

descripción, cuando sea posible, incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos, tales como, pero no se limitan a, ácidos clorhídrico, bromhídrico, fluorhídrico, bórico, fluorobórico, fosfórico, metafosfórico, nítrico, carbónico, sulfónico y sulfúrico, y ácidos orgánicos tales como ácidos acéticos, bencenosulfónicos, benzoicos, cítricos, etanosulfónicos, fumáricos, glucónicos, glicólicos, isotiónicos, lácticos, lactobiónicos, maleicos, málicos, metanosulfónicos, trifluorometanosulfónicos, succínicos, toluenosulfónicos, tartáricos, y trifluoroacéticos. Los ácidos orgánicos adecuados generalmente incluyen, pero no se limitan a clases de ácidos orgánicos alifáticos, cicloalifáticos, aromáticos, aralifáticos, heterocíclicos, carboxílicos, y sulfónicos.

Los ejemplos específicos de ácidos orgánicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetato, trifluoroacetato, formiato, propionato, succinato, glicolato, gluconato, digluconato, lactato, malato, tartrato, citrato, ascorbato, glucuronato, maleato, fumarato, piruvato, aspartato, glutamato, benzoato, antranilato, estearato, salicilato, p-hidroxibenzoato, fenilacetato, mandelato, embonato (pamoato), metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, pantotenato, toluenosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, sufanilato, ciclohexilaminosulfonato, ácido algénico, ácido β-hidroxibutírico, galactarato, galacturonato,

adipato, alginato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, glicoheptanoato, glicerofosfato, heptanoato, hexanoato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, palmoato, pectinato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, tiocianato, y undecanoato.

Además, cuando los compuestos de la descripción llevan una entidad acídica, las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de esta pueden incluir sales de metales alcalinos, p. ej., sales de sodio o potasio; sales de metales alcalinotérreos, p. ej., sales de calcio o magnesio; y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario. En otra modalidad, las sales básicas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas, incluidas sales de aluminio, arginina, benzatina, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, meglumina, olamina, trometamina y zinc.

Las sales orgánicas se pueden preparar a partir de sales de aminas secundarias, terciarias o cuaternarias, tales como trometamina, dietilamina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), y procaína. Los grupos básicos que contienen nitrógeno se pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior (C1-Cs) (p. ej., cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y

butilo), sulfatos de dialquilo (p. ej., sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamil), haluros de cadena larga (p. ej., cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros), haluros de arilalquilo (p. ej., bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

En algunos casos también se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, hemisulfato y sales de hemicálcico o sequifumarato.

Para una revisión sobre las sales adecuadas, ver "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002). Los expertos en la técnica conocen los métodos para preparar sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de la descripción.

Se pueden emplear otros ácidos y bases, aunque en sí mismos no son farmacéuticamente aceptables, en la preparación de sales útiles como intermedios para obtener los compuestos descritos en la presente y sus sales de adición de ácidos o bases farmacéuticamente aceptables.

Se debe entender que un compuesto descrito en la presente puede estar presente como una mezcla/combinación de diferentes sales farmacéuticamente aceptables. También se contemplan mezclas/combinaciones de compuestos en forma libre y sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos de la descripción pueden existir en una serie continua de estados sólidos que varían de completamente amorfos a completamente cristalinos. El

término ‘amorfo’ se refiere a un estado en el que el material carece de un alto grado de ordenamiento a nivel molecular, dependiendo de la temperatura, puede mostrar las propiedades físicas de un sólido o un líquido. Típicamente tales materiales no tienen patrones de difracción de rayos X distintivos y, si bien presentan las propiedades de un sólido, se los describe de manera más formal como un líquido. Al calentarse, se produce un cambio de un material aparentemente sólido a un material con propiedades líquidas, que se caracteriza por un cambio de estado, típicamente de segundo orden (‘transición vítrea’). El término ‘cristalino’ se refiere a una fase sólida en la que el material tiene una estructura interna ordenada regular a nivel molecular y proporciona un patrón de difracción de rayos X distintivo con picos definidos. Cuando se calientan suficientemente tales materiales, también presentarán las propiedades de un líquido, pero el cambio de sólido a líquido se caracteriza por un cambio de fase, típicamente de primer orden (‘punto de fusión’).

Los compuestos de la descripción también pueden existir en un estado mesomórfico (mesofase o cristal líquido) cuando se someten a condiciones adecuadas. El estado mesomórfico es intermedio entre el verdadero estado cristalino y el verdadero estado líquido (ya sea fundido o en solución). El mesomorfismo que surge como el resultado de un cambio de temperatura se describe como ‘termotrópico’ y

el que resulta de la adición de un segundo componente, tal como agua u otro solvente, se describe como ‘liotrópico’. Los compuestos que tienen el potencial de formar mesofases liotrópicas se describen como ‘anfifílicos’ y consisten en moléculas que poseen un grupo de cabeza polar iónico (tal como -COO'Na*, -COOK* o -SO_3s'Na*) o no iónico (tal como -N"N*$(CHs)_3$). Para obtener más información, ver Crystals and the Polarizing Microscope de N. H. Hartshorne y A. Stuart, 4th. Edition (Edward Arnold, 1970).

La descripción también se relaciona con profármacos de los compuestos de la presente descripción. Por lo tanto, ciertos derivados de compuestos de la descripción que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica por sí mismos pueden, cuando se administran dentro o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la Fórmula I que tienen la actividad deseada, por ejemplo, mediante escisión hidrolítica. Tales derivados se denominan “profármacos”. Se puede encontrar más información sobre el uso de profármacos en Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14, ACS Symposium Series (T. Higuchi and W. Stella) and Bioreversible Carriers in Drug Design, Pergamon Press, 1987 (Ed. E. B. Roche, American Pharmaceutical Association).

Los profármacos de acuerdo con la descripción se pueden producir, por ejemplo, al reemplazar funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos de la descripción con ciertas entidades conocidas por los expertos en la técnica

como “proentidades” como se describe, por ejemplo, en Design of Prodrugs by H. Bundgaard (Elsevier, 1985), o en Prodrugs: Challenges and Reward, edición 2007 , editado por Valentino Stella, Ronald Borchardt, Michael Hageman, Reza Oliyai, Hans Maag, Jefferson Tilley, páginas 134-175 (Springer, 2007).

Además, ciertos compuestos de la descripción pueden actuar ellos mismos como profármacos de otros compuestos de la descripción. Esta descripción también abarca compuestos de la descripción que contienen grupos protectores. Un experto en la técnica también apreciará que los compuestos de la descripción también se pueden preparar con ciertos grupos protectores que son útiles para la purificación o el almacenamiento y se pueden eliminar antes de la administración a un paciente. La protección y desprotección de grupos funcionales se describe en “Protective Groups in Organic Chemistry”, editado por J. W. F. McOmie, Plenum Press (1973) y “Protective Groups in Organic Synthesis”, 3rd edition, T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Wiley- Interscience (1999).

También se incluyen dentro del alcance de la descripción los metabolitos de los compuestos de la descripción, es decir, compuestos formados in vivo tras la administración del fármaco.

Formulaciones farmacéuticas

En la presente, también se proporcionan formulaciones farmacéuticas que incluyen una cantidad efectiva de compuestos de la descripción y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Como se usa en la presente, el término “formulación” se utiliza de manera intercambiable con “composición”.

Una “cantidad efectiva” incluye una “cantidad terapéuticamente efectiva” y una “cantidad profilácticamente efectiva”. La expresión “cantidad terapéuticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva para tratar y/o mejorar una enfermedad o afección en un sujeto. La expresión “cantidad profilácticamente efectiva” se refiere a una cantidad efectiva para prevenir y/o disminuir sustancialmente las posibilidades de una enfermedad o afección en un sujeto. Como se usa en la presente, los términos “paciente” y “sujeto” se pueden usar indistintamente y significan animales, tales como perros, gatos, vacas, caballos y ovejas (es decir, animales no humanos) y humanos. Pacientes o sujetos particulares son mamíferos (p. ej., humanos). Los términos “paciente” y “sujeto” incluyen hombres y mujeres.

Como se usa en la presente, el término “excipiente” significa cualquier aditivo, portador, diluyente, adyuvante u otro ingrediente farmacéuticamente

aceptable, distinto del ingrediente farmacéutico activo (API, por sus siglas en inglés), seleccionado adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista y consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

Los compuestos de la descripción se pueden administrar solos o como parte de una composición o formulación farmacéuticamente aceptable. Además, los compuestos se pueden administrar todos a la vez, como por ejemplo, mediante una inyección en bolo, varias veces, p. ej., mediante una serie de tabletas, o suministradas sustancialmente uniforme durante un período de tiempo, como, por ejemplo, usando suministro transdérmico. También se observa que la dosis del compuesto puede variar con el tiempo.

Los compuestos descritos en la presente y otros compuestos farmacéuticamente activos, si se desea, se pueden administrar a un sujeto o paciente mediante cualquier vía adecuada, p. ej., por vía oral, tópica, rectal, parenteral (por ejemplo, inyecciones subcutáneas, inyección o infusión intravenosa, intramuscular, intraesternal e intratecal), o como un aerosol bucal, de inhalación o nasal. La administración puede ser para proporcionar un efecto sistémico (p. ej., eneteral o parenteral). Se contemplan todos los métodos que pueden usar los expertos en la técnica para administrar un agente farmacéuticamente activo. En algunos casos, las formulaciones descritas se pueden administrar por vía oral o tópica.

Las composiciones o formulaciones orales adecuadas de acuerdo con la descripción incluyen, sin limitación, tabletas, pastillas, caramelos, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones o formulaciones adecuadas para uso oral se pueden preparar de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la elaboración de composiciones farmacéuticas.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral incluyen, pero no se limitan a, emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los compuestos activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes de uso común en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, cacahuate, maíz, germen, oliva, ricino y ajonjolí), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de estos. Aparte de diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes

tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, saborizantes y perfumantes.

Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen cápsulas, tabletas, píldoras, polvos y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se mezcla con al menos un excipiente o portador inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato dicálcico y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico; b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidinona, sacarosa y acacia; c) humectantes tales como glicerol; d) agentes desintegrantes tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; e) agentes retardantes de solución tales como parafina; f) aceleradores de la absorción tales como compuestos de amonio cuaternario; g) agentes humectantes tales como, por ejemplo, alcohol cetílico 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, laurilsulfato de sodio y mezclas de estos. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores del pH. La composición farmacéutica puede proporcionar liberación inmediata o modificada o prolongada

del(de los) compuesto(s), individualmente o en total. Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen, pero sin limitarse a, formas de dosificación de liberación inmediata, formas de dosificación de liberación modificada y formas de dosificación de liberación prolongada.

También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y lo similar. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos de uso común en la técnica de la formulación farmacéutica. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el (los) principio(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. También se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar como rellenos en cápsulas de gelatina blanda y dura rellenas usando excipientes tales como lactosa o azúcar de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y lo similar.

Los compuestos activos también pueden estar en forma microencapsulada con uno o más excipientes como se

indicó anteriormente. Las formas de dosificación sólidas de tabletas, grageas, cápsulas, píldoras, y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y cubiertas tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. En tales formas de dosificación sólidas, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas de diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para tabletas y otros coadyuvantes para tabletas tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de las cápsulas, las tabletas y las píldoras, la forma de dosificación también puede comprender agentes reguladores. Estos pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y también pueden tener una composición tal que liberen el (los) principio(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tubo digestivo, opcionalmente, de una manera retardada. Los ejemplos de composiciones de inclusión que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras.

Las composiciones y formulaciones farmacéuticas descrito en la presente también se pueden administrar por vía tópica o transdérmica, especialmente cuando el objetivo del tratamiento incluye áreas u órganos fácilmente

accesibles mediante aplicación tópica, incluidas enfermedades de los ojos, la piel o el tracto intestinal inferior. Se preparan fácilmente formulaciones tópicas adecuadas para cada una de estas áreas u órganos. La aplicación tópica para el tracto intestinal inferior, p. ej., se puede realizar en una formulación de supositorio rectal o en una formulación de enema adecuada. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto descrito en la presente incluyen pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones, aerosoles, inhalantes, supositorios, o parches.

Para aplicaciones tópicas, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una pomada, crema, loción o gel adecuado, que contiene el componente activo suspendido o disuelto en uno o más portadores, y cualquier conservante o regulador necesario según sea necesario. Los portadores para la administración tópica de los compuestos de esta descripción incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, petrolato líquido, petrolato blanco, propilenglicol, polioxietileno, compuesto de polioxipropileno, cera emulsionante y agua. Alternativamente, las composiciones farmacéuticas se pueden formular en una loción o crema adecuada que contenga los componentes activos suspendidos o disueltos en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables. Los portadores adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite mineral, monoestearato de sorbitán,

polisorbato 60, cera de ésteres cetílicos, alcohol cetearílico, 2-octildodecanol, alcohol bencílico y agua.

Las formulaciones oftálmicas, gotas para los oídos y gotas para los ojos también se contemplan dentro del alcance de esta descripción. Adicionalmente, la presente descripción contempla el uso de parches transdérmicos, que tienen la ventaja adicional de proporcionar un suministro controlado de un compuesto al cuerpo. Tales formas de dosificación se pueden preparar disolviendo o dispensando el compuesto en el medio adecuado. También se pueden usar potenciadores de absorción para aumentar el flujo del compuesto a través de la piel. La velocidad se puede controlar al proporcionar una membrana controladora de velocidad o dispersar el compuesto en una matriz o gel polimérico.

Se pueden formular preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas inyectables estériles, según la técnica conocida usando agentes dispersantes o humectantes y agentes suspensores adecuados. La preparación inyectable estéril puede ser también una solución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse, están el agua, la solución de Ringer, U.S.P. y solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean

convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos monoglicéridos o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos, tales como ácido oleico, en la preparación de inyectables.

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias o mediante la incorporación de agentes esterilizantes en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes de su uso.

Para prolongar el efecto de un compuesto descrito en la presente , es frecuentemente deseable ralentizar la absorción del compuesto mediante inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir utilizando una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con una baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del compuesto depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de compuesto administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el compuesto en un vehículo oleoso. Las formulaciones de inyección de depósito se elaboran formando matrices de microcápsulas del compuesto en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de compuesto a

polímero y de la naturaleza del polímero particular empleado, se puede controlar la velocidad de liberación del compuesto. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen los poli(ortoésteres) y los poli(anhídridos). También se pueden preparar formulaciones inyectables de depósito atrapando el compuesto en liposomas o microemulsiones que sean compatibles con los tejidos corporales.

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

Las formas inyectables estériles de las composiciones descritas en la presente pueden ser una suspensión acuosa u oleaginosa. Estas suspensiones se pueden formular de acuerdo con técnicas conocidas en la técnica usando agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico aceptable parenteralmente, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que

se pueden emplear, están el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin, se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos 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, tales como el aceite de oliva o el aceite de ricino, especialmente en sus versiones polioxietiladas. Estas soluciones o suspensiones oleosas también pueden contener un diluyente o dispersante de alcohol de cadena larga, tal como carboximetilcelulosa o agentes dispersantes similares que se usan comúnmente en la formulación de formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen emulsiones y suspensiones. Otros surfactantes comúnmente usados, tales como Tweens, Spans y otros agentes emulsionantes o potenciadores de la biodisponibilidad que se usan comúnmente en la elaboración de sólidos, líquidos farmacéuticamente aceptables u otras formas de dosificación también se pueden usar para los fines de formulación.

Las composiciones farmacéuticas también se pueden administrar mediante aerosol nasal o 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, al emplear alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, promotores de la absorción para mejorar la biodisponibilidad, fluorocarbonos y/u otros agentes solubilizantes o dispersantes convencionales.

Los compuestos para usar en los métodos de la descripción se pueden formular en forma de dosificación unitaria. El término “forma de dosificación unitaria” se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificación unitaria para sujetos sometidos a tratamiento, cada unidad que contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, opcionalmente en asociación con un portador farmacéutico adecuado. La forma de dosificación unitaria puede ser para una dosis diaria única o una de múltiples dosis diarias (p. ej., aproximadamente de 1 a 4 o más veces por día). Cuando se usan múltiples dosis diarias, la forma de dosificación unitaria puede ser igual o diferente para cada dosis.

Para administración oral, las composiciones se pueden proporcionar en la forma de tabletas que contienen 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 y 500 miligramos del ingrediente activo para el ajuste sintomático de la dosificación al paciente. Un medicamento típicamente contiene de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente

500 mg del ingrediente activo, o en otra modalidad, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg de ingrediente activo. Por vía intravenosa, las dosis pueden variar de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante.

Métodos de tratamiento

Los compuestos descritos en la presente pueden actuar sobre el receptor M4. El receptor muscarínico de acetilcolina M4 (también conocido como muscarínico 4 o CHRM4) es una proteína en humanos que se codifica para el gen CHRM4. Los receptores M4 se expresan predominantemente en el cerebro. Las regiones clave del cerebro donde se produce la expresión del receptor M4 son el cuerpo estriado, la corteza y el hipocampo con la expresión más alta que ocurre en el cuerpo estriado (aproximadamente 46 %), donde M4 es el subtipo muscarínico principal. El M4 se expresa esporádicamente en la periferia (p. ej., testículos, piel y colon).

Los receptores M4 se acoplan a proteínas $G_{q/i}$ y funcionan como autorreceptores inhibidores en el cuerpo estriado y el mesencéfalo (Zhang et. al; “Multiple Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtypes Modulate Striatal Dopamine Release, as Studied with M1–M5 Muscarinic Receptor Knock-Out Mice”; Journal of Neuroscience 1 August 2002, 22 (15) 6347-6352; Tzavara. et. al.; “M_4 muscarinic

receptors regulate the dynamics of cholinergic and dopaminergic neurotransmission: relevance to the pathophysiology and treatment of related central nervous system pathologies"; The FASEB Journal, 2004; 18: 1410-1412), y como receptores moduladores postsinápticos en el cuerpo estriado, la neocorteza y el hipocampo (Levey et. al; Identification and localization of muscarinic acetylcholine receptor proteins in brain with subtype-specific antibodies; Journal of Neuroscience 1 October 1991, 11 (10) 3218-3226; Gil, et al; "Muscarinic receptor subtypes in human iris-ciliary body measured by immunoprecipitation." Investigative ophthalmology & visual science 38.7 (1997): 1434-1442). Los receptores M4 también se encuentran presinápticamente en las sinapsis glutamatérgicas desde la corteza hasta el cuerpo estriado (Pancani, T., et al., "Allosteric activation of M4 improve behavioral and physiological alterations in early symptomatic YAC128 mice", Proceedings of the National Academy of the Sciences of the United States of America, 2015 Nov. 10; 112(45):14078-83), y en las neuronas de glutamato del hipocampo donde el M4 presináptico modula la liberación de glutamato. La expresión más alta de los receptores M4 se encuentra en el cuerpo estriado, los receptores M4 también poseen un efecto regulador sobre la neurotransmisión dopaminérgica, y se coexpresan con los receptores de dopamina D1 en un subconjunto de neuronas

espinosas medias del cuerpo estriado que contienen GABA como un neurotransmisor principal (Bernard, et al; “Phenotypical characterization of the rat striatal neurons expressing muscarinic receptor genes”; Journal of Neuroscience 1 septiembre 1992, 12 (9) 3591-3600; Di Chiara, et. al; “Modulatory functions of neurotransmitters in the striatum: ACh/dopamine/NMDA interactions; Trends in Neurosciences; volumen 17, tema 6, 1994, páginas 228-233; Ince, et. al.; “Differential expression of D1 and D2 dopamine and m4 muscarinic acetylcholine receptor proteins in identified striatonigral neurons”; Synapse, (1997) 27: 357-366).

Se planteó la hipótesis de que la administración de un agonista selectivo de M4 proporcionaría actividad antipsicótica para el tratamiento de la esquizofrenia (Felder et al. “Elucidating the Role of Muscarinic Receptors in Psychosis”, Life Sci. 68:2605-2613, 2001). Esta creencia se respaldó además por estudios que demostraron que los receptores M4 modulan la dinámica de la neurotransmisión dopaminérgica y colinérgica y que un estado de hiperfunción de la dopamina resulta en una pérdida de la función M4 (Tzavara et al., 2004).

Los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles para tratar/aliviar los síntomas neuropsiquiátricos (es decir, síntomas conductuales) asociados con la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia

(Foster et. al., “Activation of M1 and M4 muscarinic receptors as potential treatments for Alzheimer's disease and schizophrenia”, Neuropsychiatric Disease and Treatment; volumen 2014.10, págs. 183-191). Estos síntomas de comportamiento incluyen, pero no se limitan a, agitación, arrebato vocal, compulsividad, ansiedad, irritabilidad, combatividad, desorientación, ilusión, delirio, alucinaciones, suspicacia, apatía, depresión, desinhibición, conductas motoras aberrantes y obsesivo-compulsivas, así como trastornos del sueño (Dillon, Carol, et. al. “Behavioral symptoms related to cognitive impairment”, Neuropsychiatric Disease and Treatment; 2013:9 1443-1455). Al tratar/aliviar los síntomas conductuales mencionados anteriormente, se cree que los compuestos de la presente descripción también mejorarán la cognición.

En vista de lo anterior, los compuestos de la presente descripción pueden ser útiles para el tratamiento de la esquizofrenia y la enfermedad de Alzheimer. Los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la adicción, el trastorno por abuso de sustancias, la depresión y la epilepsia. Los compuestos de la presente descripción también pueden ser útiles para la psicosis de la enfermedad de Alzheimer.

Se cree que los activadores selectivos de M4 de la presente descripción también pueden tener una amplia gama de

otras aplicaciones terapéuticas para el tratamiento de afecciones o enfermedades del sistema nervioso central que incluyen trastornos neurológicos, neurodegenerativos y/o psiquiátricos. Los trastornos neurológicos, neurodegenerativos y/o psiquiátricos incluyen, pero no se limitan a, (1) trastornos del estado de ánimo [afectivos]; (2) trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos, incluidos trastornos de ansiedad; (3) trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva en un mamífero, incluido un ser humano; (4) trastornos que comprenden déficits de atención, déficits de funciones ejecutivas (déficits de memoria de trabajo), disfunción del control de impulsos, síntomas extrapiramidales, trastornos que se basan en un mal funcionamiento de los ganglios basales, el hipocampo y la corteza prefrontal; (5) trastornos emocionales y de conducta que usualmente aparecen en la niñez y la adolescencia; (6) trastornos del desarrollo psicológico; (7) atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central; (8) trastornos extrapiramidales y del movimiento; (9) síndromes de conducta asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos; (10) trastornos de la personalidad y el comportamiento de los adultos; (11) esquizofrenia y otros trastornos psicóticos; (12) trastornos mentales y de conducta por consumo de sustancias psicoactivas; (13) disfunción sexual que comprende un deseo sexual excesivo; (14) retraso mental; (15) trastornos

facticios, p. ej., manía alucinatoria aguda; (16) trastornos episódicos y paroxísticos, epilepsia; (17) narcolepsia; (18) demencia, y (19) esclerosis lateral amiotrófica.

Los ejemplos de trastornos del estado de ánimo (afectivos) que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastorno bipolar, hipomanía (forma maníaca y mixta), trastorno bipolar II; trastornos depresivos tales como episodio depresivo único o trastorno depresivo mayor recurrente, depresión crónica, depresión psicótica, trastorno depresivo menor, trastorno depresivo con aparición en el posparto, trastornos depresivos con síntomas psicóticos; trastornos persistentes del estado de ánimo [afectivos] tales como ciclotimia, distimia, eutimia; síndrome premenstrual (SPM) y trastorno disfórico premenstrual.

Los ejemplos de trastornos neuróticos, relacionados con el estrés y somatomorfos que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastornos de ansiedad, trastorno de ansiedad social, trastorno de ansiedad general, trastorno de pánico con o sin agorafobia, fobia específica, fobia social, trastornos de ansiedad crónicos; trastorno obsesivo compulsivo; reacción al estrés severo y trastornos de adaptación, tal como el trastorno de estrés postraumático (TEPT), el trastorno de estrés agudo, otros

trastornos neuróticos tales como el síndrome de despersonalización-desrealización.

La frase “deficiencia cognitiva” como se usa en la presente y “trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva” se refiere a un funcionamiento subnormal o un funcionamiento subóptimo en uno o más aspectos cognitivos tales como memoria, intelecto, capacidad de aprendizaje y lógica, o atención y función ejecutiva (memoria de trabajo) en un individuo particular en comparación con otros individuos dentro de la misma población de edad general.

Los ejemplos de “trastornos que comprenden el síntoma de deficiencia cognitiva” que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, déficits cognitivos principalmente pero no exclusivamente relacionados con amnesia, psicosis (esquizofrenia), enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, demencia por infartos múltiples, demencia senil, demencia con cuerpos de Lewis, accidente cerebrovascular, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Huntington, enfermedad por VIH (demencia asociada al VIH), trauma cerebral y abuso de drogas; trastorno cognitivo leve, TDAH, síndrome de Asperger, y deterioro de la memoria asociado

a la edad; deterioro cognitivo o delirio postoperatorio o en asociación con terapia de cuidados intensivos.

Los ejemplos de trastornos usualmente diagnosticados por primera vez en la infancia, la niñez y la adolescencia que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastornos hipercinéticos que incluyen alteración de la actividad y la atención, trastorno por déficit de atención/hiperactividad (TDAH), trastorno de conducta hipercinético; trastorno por déficit de atención (TDA); trastornos de conducta, que incluyen pero no se limitan a, trastorno de conducta depresivo; trastornos de tics que incluyen trastorno de tics transitorios, trastorno de tics motores o vocales crónicos, trastorno de tics vocales y motores múltiples combinados (síndrome de Gilles de la Tourette), trastornos de tics inducidos por sustancias; trastornos autistas; enfermedad de Batten, masturbación excesiva, morderse las uñas, hurgarse la nariz y chuparse el dedo.

Los ejemplos de trastornos del desarrollo psicológico que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastornos generalizados del desarrollo, incluyen, pero no se limitan a, el síndrome de Asperger y el síndrome de Rett, trastornos autistas, autismo infantil y trastorno hiperactivo asociado con retraso mental y movimientos estereotipados, trastorno

específico del desarrollo de la función motora, trastornos específicos del desarrollo de las habilidades escolares.

Los ejemplos de atrofias sistémicas que afectan principalmente al sistema nervioso central que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, atrofias sistémicas de esclerosis múltiple que afectan principalmente a los ganglios basales, incluida la enfermedad de Huntington, y esclerosis lateral amiotrófica.

Los ejemplos de trastornos extrapiramidales y del movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de los ganglios basales que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, la enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; un segundo parkinsonismo tal como el parkinsonismo postencefalítico; el parkinsonismo comprendido entre otros trastornos; enfermedad de Niemann-Pick, enfermedad de cuerpos de Lewy; enfermedades degenerativas de los ganglios basales; otros trastornos extrapiramidales y del movimiento, incluidos temblores, temblores esenciales y temblores inducidos por fármacos, mioclonías, corea y corea inducida por fármacos, tics inducidos por fármacos y tics de origen orgánico, distonía aguda inducida por fármacos, discinesia tardía inducida por fármacos, espasmos musculares y trastornos asociados con espasticidad o debilidad muscular, incluidos temblores; deficiencia mental (que incluye espasticidad, síndrome de

Down y síndrome de X frágil), discinesia inducida por L-dopa; síndrome de piernas inquietas y síndrome de persona rígida.

Ejemplos adicionales de trastornos del movimiento con mal funcionamiento y/o degeneración de los ganglios basales que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, distonía que incluye, pero no se limita a, distonía focal, distonía multifocal o segmentaria, distonía de torsión, distonía hemisférica, generalizada y tardía (inducida por fármacos psicofarmacológicos). Las distonías focales incluyen distonía cervical (tortícolis), blefaroespasmo (espasmos del párpado), distonía apendicular (calambres en las extremidades, como el calambre del escritor) o distonía mandibular y disfonía espasmódica (calambres de las cuerdas vocales); trastornos del movimiento inducidos por neurolépticos que incluyen, pero no se limitan a, síndrome maligno por neurolépticos (SNM), parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia aguda o de aparición temprana inducida por neurolépticos, distonía aguda inducida por neurolépticos, acatisia aguda inducida por neurolépticos, discinesia tardía inducida por neurolépticos y temblor inducido por neurolépticos.

Los ejemplos de síndromes de comportamiento asociados con alteraciones fisiológicas y factores físicos de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastornos del sueño no orgánicos, que

incluyen, pero no se limitan a, hipersomnia no orgánica, trastorno no orgánico del horario de sueño-vigilia (trastorno del sueño del ritmo circadiano), insomnio, parasomnia y privación del sueño; trastornos mentales y de conducta asociados con el puerperio, incluida la depresión postnatal y posparto; trastornos alimentarios, que incluyen, pero no se limitan a, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastorno por atracón, hiperfagia, obesidad, trastornos alimentarios compulsivos y pagofagia.

Los ejemplos de trastornos de la personalidad y el comportamiento de adultos que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastornos de la personalidad, que incluyen, pero no se limitan a, trastorno de personalidad emocionalmente inestable, límite, obsesivo-compulsivo, anancástico, dependiente y pasivo-agresivo; trastornos de hábitos e impulsos (trastorno de control de impulsos), incluido el trastorno explosivo intermitente, juego patológico, incendio patológico (piromanía), robo patológico (cleptomanía), tricotilomanía; síndrome de Munchausen.

Los ejemplos de esquizofrenia y otros trastornos psicóticos que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, esquizofrenia continua o episódica de diferentes tipos (por ejemplo, trastornos paranoicos, hebefrénicos, catatónicos, indiferenciados, residuales y esquizofreniformes);

trastornos esquizotípicos (tales como esquizofrenia límite, latente, prepsicótica, prodrómica, pseudopsicopática pseudoneurótica y trastorno esquizotípico de la personalidad); trastornos delirantes persistentes; trastornos psicóticos agudos, transitorios y persistentes; trastornos delirantes inducidos; trastornos esquizoafectivos de diferente tipo (por ejemplo, maníaco-depresivo o mixto); psicosis puerperal y otras psicosis no orgánicas no especificadas, tales como el aislamiento social en la esquizofrenia.

Los ejemplos de trastornos mentales y de conducta debidos al uso de sustancias psicoactivas que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, trastornos mentales y de conducta debidos al uso de alcohol, opioides, cannabinoides, sedantes o hipnóticos, cocaína; trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de otros estimulantes, incluida la cafeína, trastornos mentales y del comportamiento debidos a la dependencia y el abuso de drogas (p. ej., dependencia de narcóticos, alcoholismo, dependencia de anfetaminas y metanfetaminas, dependencia de opioides, adicción a la cocaína, dependencia de la nicotina, y síndrome de abstinencia de drogas, y prevención de recaídas), uso de alucinógenos, tabaco (nicotina), solventes volátiles y trastornos mentales y del comportamiento debidos al uso de múltiples drogas y uso de

otras sustancias psicoactivas, incluidos los siguientes subtipos de síntomas: uso nocivo, síndrome de dependencia, estado de abstinencia y estado de abstinencia con delirio.

Los ejemplos de demencia que se pueden tratar de acuerdo con la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, demencia vascular, demencia debida a la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, VIH, traumatismo craneoencefálico, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, demencia del tipo Alzheimer.

La esquizofrenia o psicosis para la cual los compuestos de la descripción pueden ser útiles incluye una o más de las siguientes afecciones: esquizofrenia (paranoide, desorganizada, catatónica o indiferenciada), trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno delirante, trastorno psicótico breve, trastorno psicótico compartido, trastorno psicótico debido a una afección médica general y trastorno inducido por sustancias o drogas (fenciclidina, ketamina y otras anestesias disociativas, anfetaminas y otros psicoestimulantes y cocaína), psicosis/trastorno psicótico, psicosis asociada con trastornos afectivos, psicosis reactiva breve, psicosis esquizoafectiva, trastornos del “espectro de la esquizofrenia” tales como trastornos de personalidad esquizoides o esquizotípicos, o enfermedades asociadas con psicosis (tales como depresión mayor, trastorno maníaco depresivo (bipolar), enfermedad de Alzheimer y síndrome de

estrés postraumático), incluidos los síntomas tanto positivos como negativos de la esquizofrenia y otras psicosis; trastornos cognitivos que incluyen demencia (asociados con la enfermedad de Alzheimer, isquemia, demencia por infartos múltiples, traumatismos, problemas vasculares o derrames cerebrales, enfermedad del VIH, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, enfermedad de Pick, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, hipoxia perinatal, otras afecciones médicas generales o abuso de sustancias); delirio, trastornos amnésicos, o deterioro cognitivo relacionado con la edad.

Además de los trastornos del sistema nervioso central mencionados anteriormente, los compuestos de la presente descripción se pueden usar para tratar otros trastornos mediados por M4 (o asociados a M4) tales como, pero no se limitan a, adicción (p. ej., adicción a sustancias tales como adicción a opioides, cocaína o alcohol), dolor (p. ej., dolor agudo, dolor inflamatorio y dolor neuropático), y un trastorno del sueño (tales como los relacionados con la regulación del sueño REM, por ejemplo, los relacionados con la aparición del sueño REM). Los trastornos o afecciones adicionales mediados por M4 (o asociados a M4) que se pueden tratar con los compuestos de la descripción incluyen boca seca, un trastorno cognitivo (p. ej., deterioro cognitivo leve), discinesia, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, trisomía 21

(síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia (p. ej., demencia degenerativa), hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D, por sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis. Ver, p. ej., la patente de los EE. UU. núm. 8.664.234.

Los posibles trastornos del sueño para los cuales pueden ser útiles los compuestos de lo anterior de la descripción incluyen: aumentar la calidad del sueño; mejorar la calidad del sueño; aumentar el mantenimiento del sueño; aumentar el valor que se calcula a partir del tiempo que un sujeto duerme dividido por el tiempo que un sujeto intenta dormir; disminuir la latencia o el inicio del sueño (el tiempo que tarda en conciliar el sueño); disminuir las dificultades para conciliar el sueño; aumentar la continuidad del sueño; disminuir el número de despertares durante el sueño; disminuir los despertares nocturnos; disminuir el tiempo que se pasa despierto después de la aparición inicial del sueño; aumentar la cantidad total de sueño; reducir la fragmentación del sueño; alterar el tiempo, la frecuencia o la duración de los episodios de sueño REM; alterar el tiempo, la

frecuencia o la duración de los episodios de sueño de onda lenta (es decir, etapas 3 o 4); aumentar la cantidad y el porcentaje de sueño de la etapa 2; promover el sueño de ondas lentas; mejorar la actividad EEG-delta durante el sueño; aumentar el estado de alerta durante el día; reducir la somnolencia diurna; tratar o reducir la somnolencia diurna excesiva; insomnio; hipersomnia; narcolepsia; sueño interrumpido; apnea del sueño; vigilia; mioclono nocturno; interrupciones del sueño REM; desfase horario; alteraciones del sueño de los trabajadores por turnos; disomnias; terror nocturno; insomnios asociados con depresión, trastornos emocionales/anímicos, así como sonambulismo y enuresis, y trastornos del sueño que acompañan al envejecimiento; ocaso del Alzheimer; afecciones asociadas con el ritmo circadiano, así como trastornos físicos y mentales asociados con los viajes a través de zonas horarias y con horarios de trabajo por turnos rotativos; afecciones debidas a medicamentos que causan reducciones en el sueño REM como un efecto secundario; síndromes que se manifiestan por sueño no reparador y dolor muscular o apnea del sueño asociada con alteraciones respiratorias durante el sueño; y afecciones que resultan de una calidad disminuida del sueño.

Los trastornos del dolor para los cuales pueden ser útiles los compuestos de la descripción incluyen dolor neuropático (tal como neuralgia posherpética, lesión

nerviosa, las “dinias”, p. ej., vulvodinia, dolor de miembro fantasma, avulsiones de raíces, neuropatía diabética dolorosa, mononeuropatía traumática dolorosa, polineuropatía dolorosa); síndromes de dolor central (potencialmente causados por prácticamente cualquier lesión en cualquier nivel del sistema nervioso); síndromes de dolor posquirúrgico (p. ej., síndrome posmastectomía, síndrome postoracotomía, dolor de muñón); dolor de huesos y articulaciones (osteoartritis), dolor por movimientos repetitivos, dolor dental, dolor por cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia); dolor perioperatorio (cirugía general, ginecológico), dolor crónico, dismenorrea, así como dolor asociado con angina y dolor inflamatorio de diversos orígenes (p. ej., osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedad reumática, tenosinovitis y gota), dolor de cabeza, migraña y cefalea en racimos, dolor de cabeza, hiperalgesia primaria, hiperalgesia secundaria, alodinia primaria, alodinia secundaria u otro dolor causado por sensibilización central.

Los compuestos,de la descripción se pueden usar para disminuir la tolerancia y/o dependencia al tratamiento del dolor con opioides y para el tratamiento del síndrome de abstinencia de, p. ej., alcohol, opioides y cocaína.

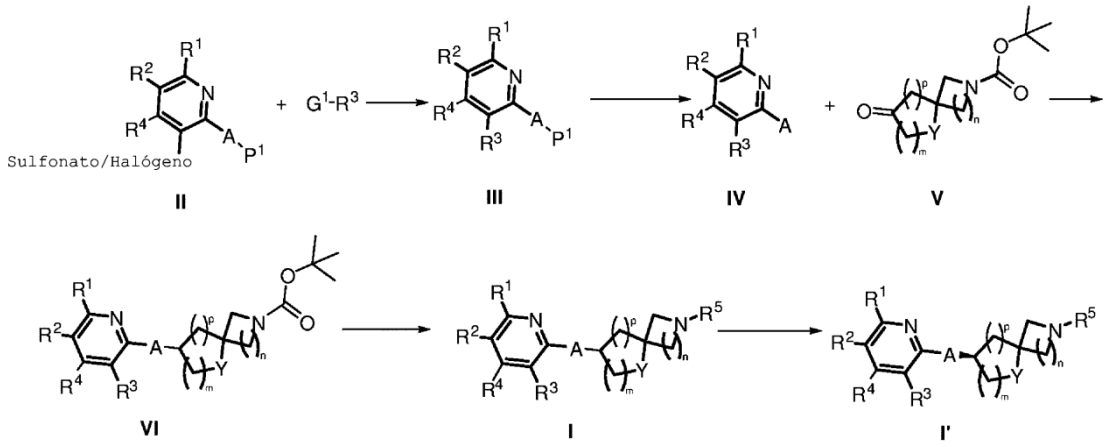
En diversos casos, la enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) se puede seleccionar del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o psicosis, dolor, adicción, un trastorno del

sueño, un trastorno cognitivo (p. ej., deterioro cognitivo leve), enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesia, boca seca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD, por sus siglas en inglés), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, demencia, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D, por sus siglas en inglés), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis. En algunos casos, la enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, adicción, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson y un trastorno del sueño.

Síntesis de los compuestos de la descripción

Los compuestos de la descripción se pueden sintetizar mediante cualquier método conocido en la técnica. Por ejemplo, los compuestos de la descripción se pueden sintetizar de acuerdo con cualquiera de los Esquemas 1-6.

Esquema 1

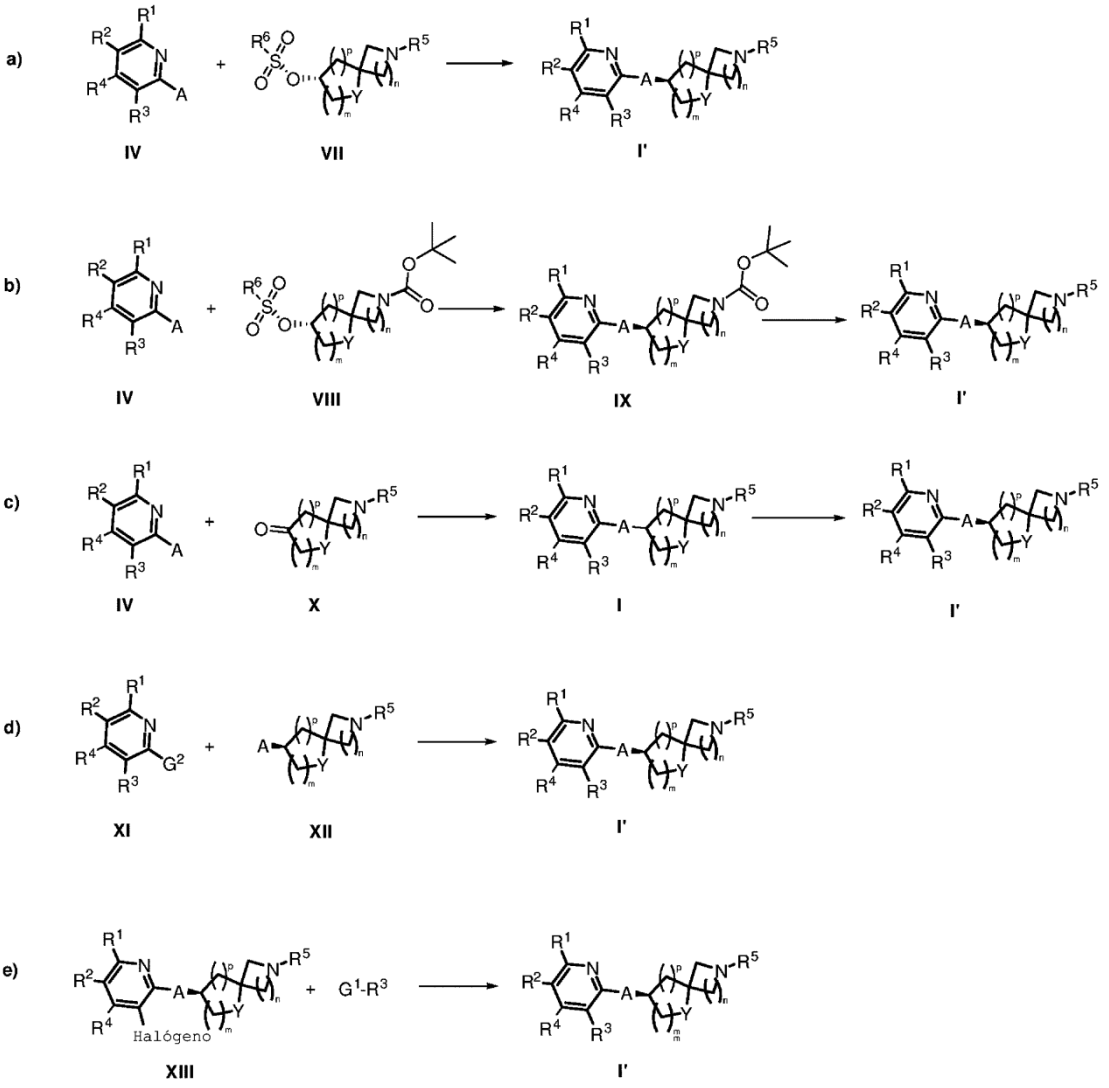


El Esquema 1 se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la Fórmula **I** y **I'**. De acuerdo con el Esquema 1, el compuesto **II** se puede acoplar a heteroarilo, arilo, alquenilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, espiroheteroalquilo, espiroalquilo, alquilo y ácidos heteroalquilborónicos, ésteres de boronato o trifluoroboratos de potasio mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. El alcance de los tipos de reacción no se limita a Suzuki-Miyaura, sino que incluye Stille, Negishi, Hiyama y acoplamiento descarboxilativo; el acoplamiento de Sonogashira con alquino/silil alquinos; y sustituciones aromáticas nucleófilas (S_NAr) de aminas y alcoholes, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4 y A se deben representar por las mismas entidades que se deseen en el producto final o variación protegida de estas, para

producir el compuesto **III** mediante una reacción de acoplamiento o una reacción S_NAr con G^1-R^3, mientras que G^1 es un ácido/éster/trifluoroborato borónico, estanano, magnesio, zinc, ácido carboxílico, carboxilato; o mientras G^1-R^3 es un alcohol/amina; o un alquino/silil alquino terminal, usando una selección estándar de fuente metálica, ligando y base, en un solvente/cosolvente estándar, pero sin limitarse a, DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, THF, piridina, tolueno, etanol, n-butanol, t-butanol. Los ejemplos de la combinación Pd/ligando/base en la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) más carbonato de sodio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) más diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo más carbonato de potasio. En una reacción S_NAr, los ejemplos de base incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, $K_3PO_4.H_2O$, ^tBuOK, y NaH. La eliminación del grupo protector P^1 resulta en el compuesto **IV**. El grupo protector P^1 en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para una protección de amina. Por ejemplo, P^1 puede ser un *terc*-butoxicarbonilo (Boc), que se puede escindir mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM). Alternativamente, P^1 puede ser uno de muchos otros grupos

protectores adecuados para aminas, incluido el grupo carboxibencilo (Cbz) o benzoílo (Bz) y se puede escindir en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos **IV** se pueden acoplar con el compuesto **V**, en donde m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2, para producir compuestos racémicos **VI** usando un procedimiento de aminación reductora estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, una combinación de cianoborohidruro de sodio y etóxido de titanio(IV) o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, seguido de un tratamiento con R^5 para instalar los carbamatos o los bioisósteros de carbamato, en donde el R^5 se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas en diclorometano u otros solventes apropiados, para producir compuestos de la Fórmula **I** como una mezcla racémica. La separación quiral de la mezcla racémica, por ejemplo, un método cromatográfico quiral tal como una HPLC quiral o una cromatografía de fluidos supercríticos (SFC, por sus siglas en inglés) quiral, puede producir compuestos enantioméricamente puros de la Fórmula **I'**.

Esquema 2



El Esquema 2 se refiere a rutas sintéticas alternativas para la preparación de compuestos de la Fórmula **I** y **I'**. Con referencia al Esquema 2a, el compuesto **IV**, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4 y A de la Fórmula **IV** se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, puede desplazar el sulfonato del compuesto **VII**

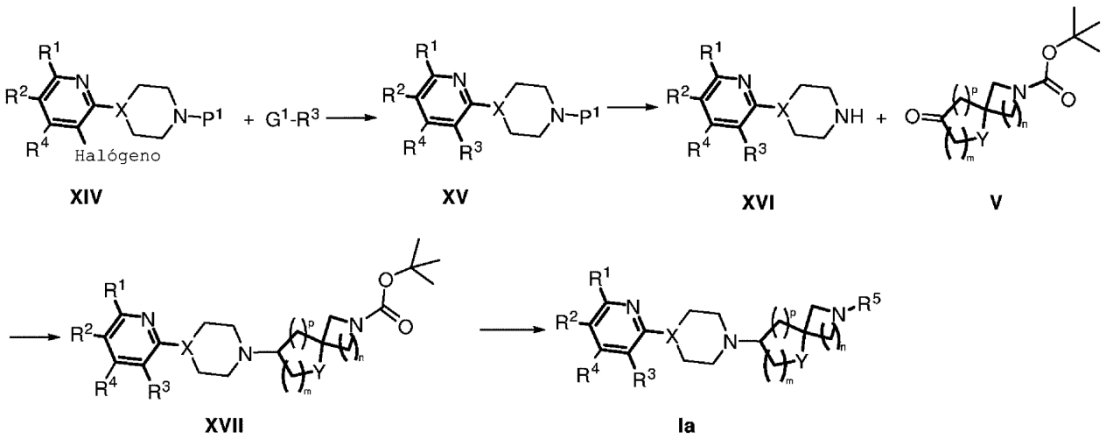
enantioméricamente puro, en donde el R^5 de la Fórmula **VII** se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, donde R^6 es un sustituyente arilo, alquilo, fluoroarilo o fluoroalquilo, por ejemplo 4-metilfenilo, metilo, nonafluorobutilo; y m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2, y Y se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio tribásico en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita a, MeCN, DMSO, DMF, o THF. Con referencia al Esquema 2b, el compuesto **IV**, en donde los R^1, R^2, R^3, R^4 y A se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, puede desplazar similarmente el sulfonato de arilalquilo/fluoroalquilo en el compuesto quiral **VIII**, donde R^6 es un sustituyente arilo, alquilo, fluoroarilo o fluoroalquilo, por ejemplo 4-metilfenilo, metilo, nonafluorobutilo; y m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2, y Y se representar por las mismas entidades deseadas en el producto final para producir el compuesto **IX**. Eliminación del grupo Boc, que se puede escindir mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita a, ácido trifluoroacético en

diclorometano (DCM), seguida del tratamiento con R^5 para instalar el carbamato o bioisósteros de carbamato, en donde el R^5 se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, para producir compuestos de la Fórmula **I'** como un enantiómero único. Alternativamente, como se muestra en el Esquema 2c, el compuesto **IV**, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4 y A de la Fórmula **IV** se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, se puede acoplar al compuesto **X**, en donde el R^5 de la Fórmula **X** se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2, y Y se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final para producir compuestos de la Fórmula general **I** como una mezcla racémica usando un procedimiento de aminación reductora estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, una combinación de cianoborohidruro de sodio y etóxido de titanio (IV) o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado. La separación quiral del racemato de la Fórmula **I** se puede lograr mediante una HPLC quiral o una SFC quiral para proporcionar compuestos de la Fórmula **I'** como un enantiómero único. En el Esquema 2d, el compuesto **XI**, en donde los R^1, R^2, R^3 y R^4 se debe representar por las mismas

entidades deseadas en el producto final o una variación protegida de estas, donde G^2 es un sulfonato, o halógeno, se puede acoplar al compuesto **XII** enantioméricamente puro, en donde el A y R^5 de la Fórmula **XII** se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o una variación protegida de estas, m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2, y Y se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final para producir compuestos de la Fórmula **I'** usando un procedimiento de acoplamiento estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, reacciones de acoplamiento de Suzuki-Miyaura o de acoplamiento de Buchwald-Hartwig, así como una reacción S_NAr de aminas. Además, con referencia al Esquema 2e, el compuesto **XIII** enantioméricamente puro se puede acoplar a un heteroarilo, arilo, alquenilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, espiroheteroalquilo, espiroalquilo, alquilo y ácidos heteroalquilborónicos, ésteres de boronato o trifluoroboratos de potasio mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. El alcance de los tipos de reacción no se limita a Suzuki-Miyaura, sino que incluye Stille, Negishi, Hiyama y acoplamiento descarboxilativo; acoplamiento de Sonogashira con alquino/sililo alquinos; y sustituciones aromáticas nucleofílicas (S_NAr) de aminas y alcoholes, para generar la Fórmula **I'** como un enantiómero único, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y A se

deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2, y Y se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final.

Esquema 3

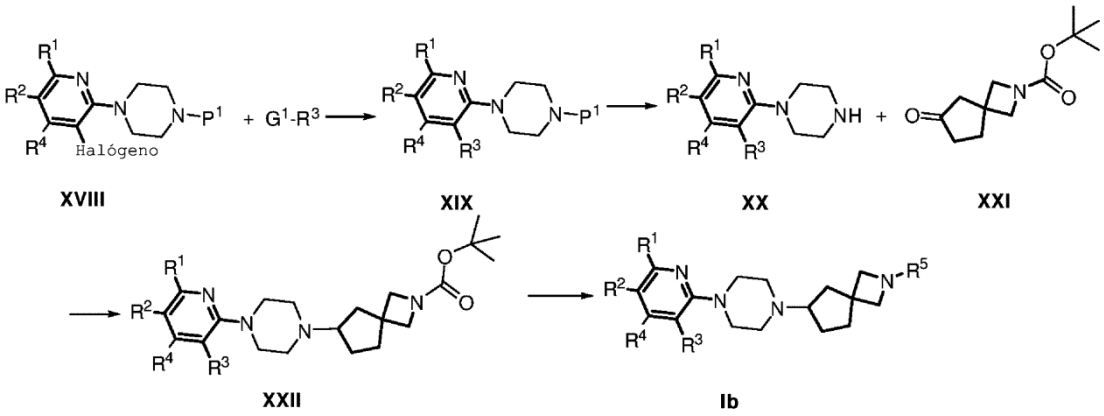


El Esquema 3 se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la Fórmula **Ia**. De acuerdo con el Esquema 3, el compuesto **XIV** se puede acoplar a un heteroarilo, arilo, alquenilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, espiroheteroalquilo, espiroalquilo, alquilo y ácidos heteroalquilborónicos, ésteres de boronato o trifluoroboratos de potasio mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. El alcance de los tipos de reacción no se limita a Suzuki-Miyaura, sino que incluye Stille, Negishi, Hiyama y acoplamiento descarboxilativo; el

acoplamiento de Sonogashira con alquino/silil alquinos; y sustituciones aromáticas nucleofílicas (S_NAr) de aminas y alcoholes, y para producir el compuesto **XV**, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 y X se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, mediante una reacción de acoplamiento o una reacción S_NAr, usando una selección estándar de fuente metálica, ligando y base, en un solvente estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, THF, piridina, tolueno, etanol, n-butanol, t-butanol. Los ejemplos de la combinación Pd/ligando/base en la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) más carbonato de potasio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) más diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo más carbonato de potasio. En una reacción S_NAr, los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, *N,N*-diisopropiletilamina, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, t-BuOK y NaH. La eliminación del grupo protector P^1 resulta en el compuesto **XVI**. El grupo protector P^1 en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para una protección de amina. Por ejemplo, P^1 puede ser un *terc*-butoxicarbonilo (Boc), que se puede escindir mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido

trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM). Alternativamente, P^1 puede ser uno de muchos otros grupos protectores adecuados para aminas, incluido el grupo carboxibencilo (Cbz) o benzoílo (Bz) y se puede escindir en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos **XVI** se pueden acoplar al compuesto **V**, en donde m, n y p se representan independientemente por un número entero seleccionado de 1 o 2; y X y Y se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final para producir compuestos racémicos **XVII** usando un procedimiento de aminación reductora estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, una combinación de cianoborohidruro de sodio y etóxido de titanio (IV) o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, seguido de la desprotección del grupo protector Boc y tratamiento con R^5 para instalar los carbamatos o bioisósteros de carbamato, en donde el R^5 se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, para producir compuestos de la Fórmula **Ia**.

Esquema 4

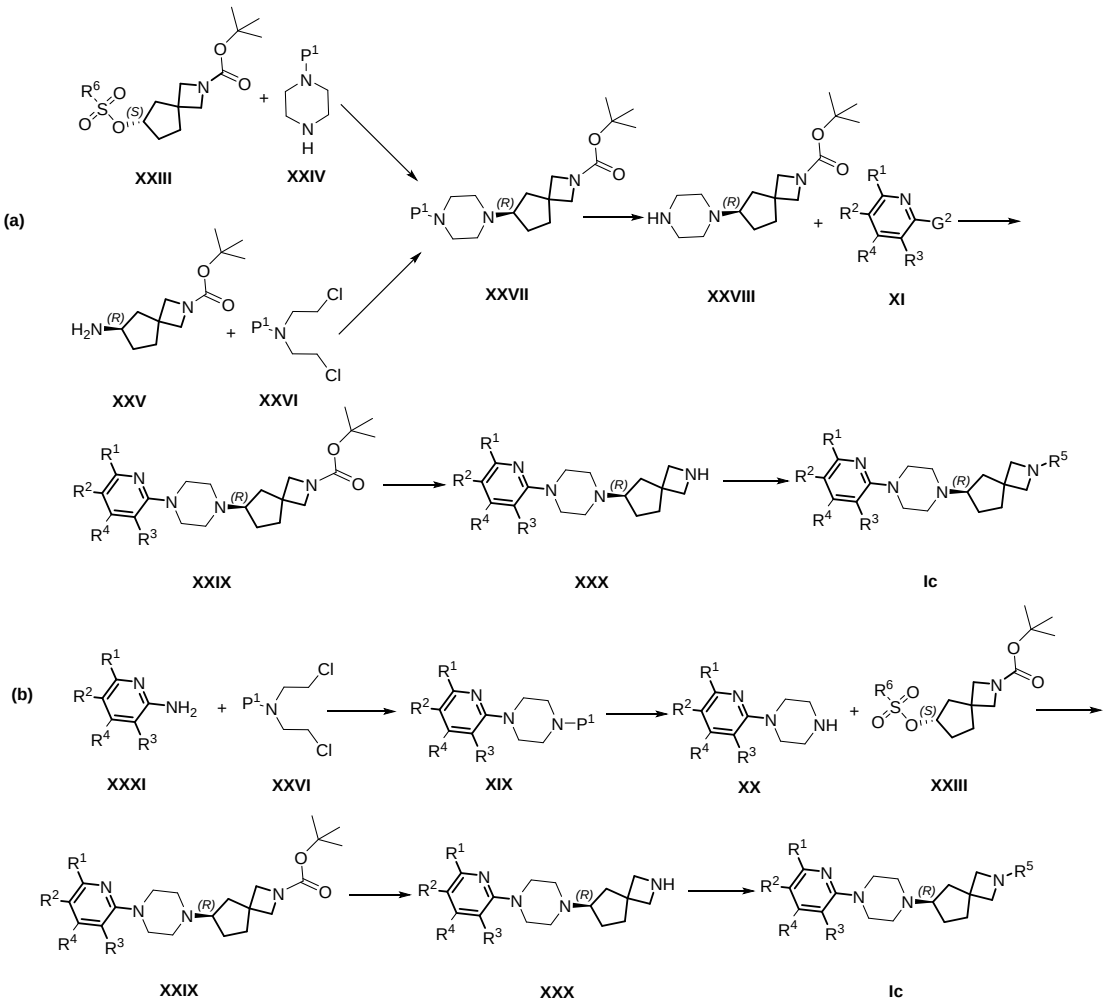


El Esquema 4 se refiere a una secuencia sintética para la preparación de compuestos de la Fórmula **Ib**. Con referencia al Esquema 4, el compuesto **XVIII** se puede acoplar a un heteroarilo, arilo, alquenilo, heterocicloalquilo, cicloalquilo, espiroheteroalquilo, espiroalquilo, alquilo y ácidos heteroalquilborónicos, ésteres de boronato o trifluoroboratos de potasio mediante la reacción de acoplamiento de Suzuki-Miyaura. El alcance de los tipos de reacción no se limita a Suzuki-Miyaura, sino que incluye Stille, Negishi, Hiyama y acoplamiento descarboxilativo; el acoplamiento de Sonogashira con alquino/silil alquinos; y sustituciones aromáticas nucleofílicas (S_NAr) de aminas y alcoholes, y para producir el compuesto **XIX**, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, mediante una reacción de acoplamiento o una reacción S_NAr,

usando una selección estándar de fuente metálica, ligando y base, en un solvente estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, DMF, acetonitrilo, 1,4-dioxano, THF, piridina, tolueno, etanol, n-butanol, t-butanol. Los ejemplos de la combinación Pd/ligando/base en la reacción de acoplamiento incluyen, pero no se limitan a, tetraquis(trifenilfosfina)paladio(0) más carbonato de sodio y tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) más diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo más carbonato de potasio. En una reacción S_NAr, los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, trietilamina, N,N-diisopropiletilamina, K_2CO_3, Cs_2CO_3, K_3PO_4, ^tBuOK, y NaH. La eliminación del grupo protector P^1 resulta en el compuesto **XX**. El grupo protector P^1 en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para la protección de amina. Por ejemplo, P^1 puede ser un *terc*-butoxicarbonilo (Boc), que se puede escindir mediante una condición acídica en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM). Alternativamente, P^1 puede ser uno de muchos otros grupos protectores adecuados para aminas, incluido el grupo carboxibencilo (Cbz) o benzoílo (Bz) y se puede escindir en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. Los compuestos **XX** se pueden acoplar al compuesto **XXI** para producir compuestos racémicos **XXII** usando un

procedimiento de aminación reductora estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, una combinación de cianoborohidruro de sodio y etóxido de titanio(IV) o triacetoxiborohidruro de sodio en un solvente adecuado, seguido de la desprotección del grupo Boc y el tratamiento con R^5 para instalar los carbamatos o los bioisósteros de carbamato, en donde el R^5 se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas en diclorometano u otros solventes apropiados, para producir compuestos de la Fórmula **Ib**.

Esquema 5



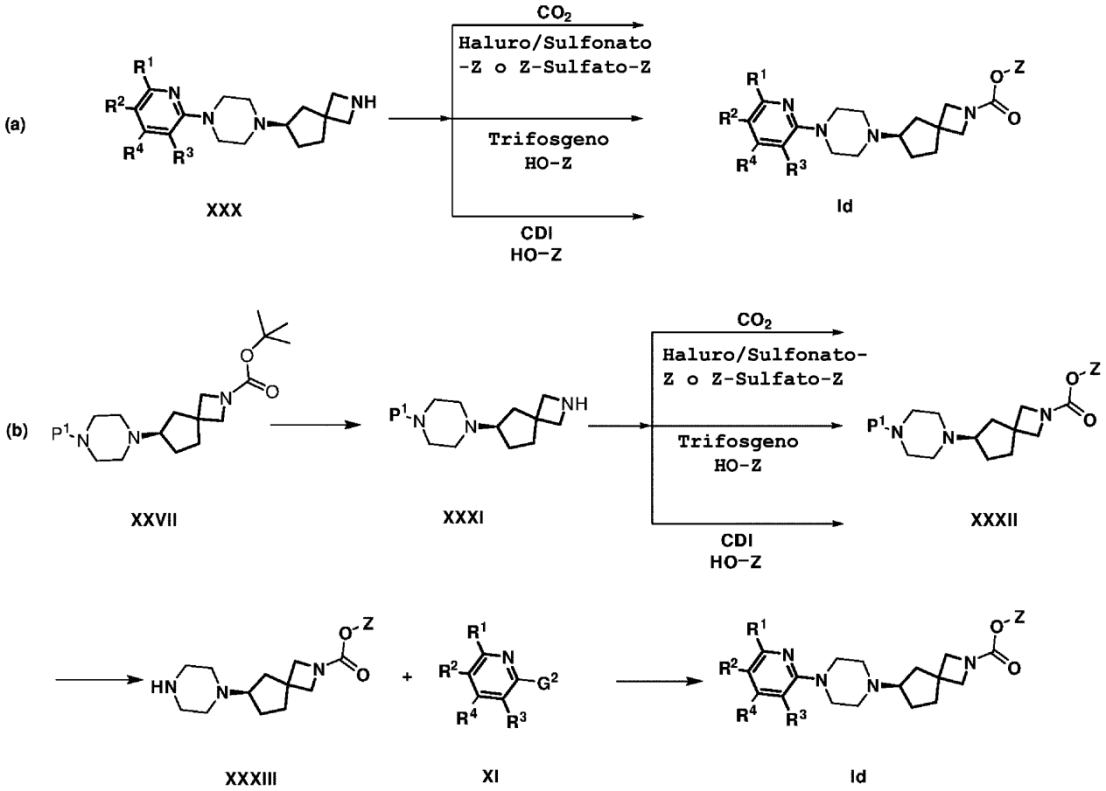
El Esquema 5 se refiere a las vías sintéticas alternativas para la preparación de compuestos de la Fórmula **Ic**. Con referencia al Esquema 5a, el compuesto **XXVII** se puede preparar mediante dos métodos sintéticos, uno es el compuesto enantioméricamente puro **XXIII**, en donde el R^6 de la Fórmula **XXIII** se debe representar por un arilo, un alquilo, un fluoroarilo, o un sustituyente fluoroalquilo, por ejemplo, 4-metilfenilo, metilo o nonafluorobutilo se puede acoplar con

XXIV en la presencia de una base tal como carbonato de potasio o fosfato de potasio tribásico en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita a, MeCN, DMSO, DMF, o THF. Alternativamente, el compuesto **XXVII** se puede preparar mediante la doble reacción S_N2 de la amina enantioméricamente pura **XXV** y un dicloro **XXVI**. La eliminación del grupo protector P^1 resulta en el compuesto **XXVIII**. El grupo protector P^1 en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para la protección de amina. Por ejemplo, P^1 puede ser un carboxibencilo (Cbz), que se puede escindir mediante condiciones de gas H_2 en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita al tratamiento con una solución húmeda de Pd/C al 10 % en metanol (MeOH). Alternativamente, P^1 puede ser uno de muchos otros grupos protectores adecuados para aminas, incluidos los grupos bencilo (Bn) o benzoílo (Bz) y se puede escindir en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. El compuesto **XXVIII** se puede acoplar al compuesto **XI**, en donde los R^1, R^2, R^3 y R^4 se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, donde G^2 es un sulfonato, o un halógeno, para producir compuestos del compuesto **XXIX** usando un procedimiento de acoplamiento C-N estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, reacciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig o una reacción S_NAr de aminas cuando sea apropiado. Posteriormente, el *terc*-butoxicarbonilo (Boc) del compuesto **XXIX** se puede escindir

mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM), para proporcionar el compuesto enantiomérico **XXX**, seguido por un tratamiento con R^5 para instalar los carbamatos o bioisósteros de carbamato, en donde el R^5 se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas en diclorometano u otros solventes apropiados, para producir compuestos de la Fórmula **Ic**. Alternativamente, como se muestra en el Esquema 5b, el compuesto **XXXI**, en donde los R^1, R^2, R^3 y R^4 se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, se puede acoplar a **XXVI** mediante la doble reacción S_N2, para producir el compuesto ciclado **XIX**. La eliminación del grupo protector P^1 resulta en el compuesto **XX**. El grupo protector P^1 en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para una protección de amina. Por ejemplo, P^1 puede ser un *terc*-butoxicarbonilo (Boc), que se puede escindir mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM). Alternativamente, P^1 puede ser uno de muchos otros grupos protectores adecuados para aminas, incluido el grupo carboxibencilo (Cbz) o benzoílo (Bz) y se puede escindir en condiciones estándar conocidas por los expertos en la

técnica. El compuesto **XX** puede desplazar un sulfonato del compuesto enantioméricamente puro **XXIII**, donde R^6 es un arilo, un alquilo, un fluoroarilo, o un sustituyente fluoroalquilo, por ejemplo, 4-metilfenilo, metilo, nonafluorobutilo; por ejemplo, 4-metilfenilo o metilo en la presencia de una base tal como carbonato de potasio en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita a, DMSO, DMF o THF, para generar el compuesto **XXIX**. Posteriormente, el *terc*-butoxicarbonilo (Boc) del compuesto **XXIX** se puede escindir mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM), para proporcionar el compuesto enantiomérico **XXX**, seguido además por el tratamiento con R^5 para instalar los carbamatos o bioisósteros de carbamato, en donde el R^5 se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas en diclorometano u otros solventes apropiados, para producir compuestos de la Fórmula **Ic**.

Esquema 6



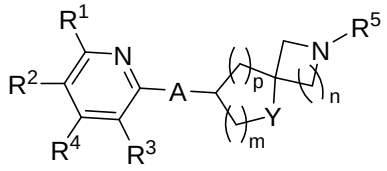
El Esquema 6 se refiere a las secuencias sintéticas para la preparación de compuestos de la Fórmula **Id**. Con referencia al Esquema 6a, el compuesto **XXX**, en donde los sustituyentes R^1, R^2, R^3 y R^4 de la Fórmula **XXX** se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, puede ir seguido de un tratamiento con gas CO_2, una base tal como DBU y un haluro/sulfonato-Z o un Z--sulfato-Z, en donde Z se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, en DMF u otros solventes apropiados, para producir compuestos de la Fórmula **Id**. Las

vías sintéticas alternativas para la preparación de la Fórmula **Id** son usar trifosgeno y ZOH, en un solvente apropiado tal como DCM y una base tal como piridina en donde Z se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, para reaccionar con el compuesto **XXX** para sintetizar los carbamatos de la Fórmula **Id**. Otro método alternativo para la preparación de la Fórmula Id, es usar CDI en lugar de trifosgeno y ZOH en donde Z se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, para reaccionar con el compuesto XXX para sintetizar los carbamatos de la Fórmula Id. En el Esquema 6b, el terc-butoxicarbonilo (Boc) del compuesto **XXVII** se puede escindir mediante condiciones acídicas en un solvente apropiado, que incluye pero no se limita al tratamiento con una solución de ácido trifluoroacético (TFA) en diclorometano (DCM), para proporcionar el compuesto enantiomérico **XXXI**, seguido después por tres enfoques de reacción para producir el compuesto **XXXII**, en donde Z se debe representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas. Estos tres métodos son: 1) tratamiento con gas CO_2, una base tal como DBU y Z-sulfato-Z, o Haluro/Sulfonato-Z, en un solvente apropiado tal como DMF; 2) usar trifosgeno y ZOH, en un solvente apropiado tal como DCM y una base tal como piridina; 3) usar CDI y ZOH en un solvente apropiado tal como THF. La eliminación del grupo protector P^1 resulta en el

compuesto **XXXIII**. El grupo protector P^1 en este caso se refiere a grupos bien conocidos por los expertos en la técnica para la protección de amina. Por ejemplo, P^1 puede ser un carboxibencilo (Cbz), que se puede escindir mediante condiciones de gas H_2 en un solvente apropiado, que incluye, pero no se limita al tratamiento con una solución húmeda de Pd/C al 10 % en metanol (MeOH). Alternativamente, P^1 puede ser uno de muchos otros grupos protectores adecuados para aminas, incluido el grupo bencilo (Bn) o benzoílo (Bz) y se puede escindir en condiciones estándar conocidas por los expertos en la técnica. El compuesto **XXXIII** se puede acoplar al compuesto **XI**, en donde los R^1, R^2, R^3 y R^4 se deben representar por las mismas entidades deseadas en el producto final o variación protegida de estas, donde G^2 es un sulfonato, o un halógeno, para producir compuestos de la Fórmula **Id** usando un procedimiento de acoplamiento C-N estándar, por ejemplo, pero sin limitarse a, reacciones de acoplamiento de Buchwald-Hartwig y una reacción S_NAr de aminas cuando sea apropiado.

Modalidades de la descripción

1. Un compuesto que tiene una estructura de la Fórmula (I):



(I),

o un *N*-óxido de este, o una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto o del *N*-óxido de este, en donde:

A es un heterociclo de 6-8 miembros que comprende 1 o 2 átomos de nitrógeno del anillo y se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^A;

cada R^A es independientemente alquilo C_{1-3}, halógeno, =O, OH, hidroxialquilo C_{1-3}, o haloalquilo C_{1-3};

Y es un enlace, S, O, CH_2, CHF, CF_2, o C(OH)H;

m es 1 o 2;

n es 1 o 2;

p es 1 o 2;

R^1 es H, halógeno, CN, OH, NO_2, $-N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, $-[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, $-[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, $-[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros o $-[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, en donde el heterociclo y el heteroarilo comprenden cada uno 1, 2, o 3 heteroátomos

del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R^1 es alquilo C_{1-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi C_{1-6}, -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros, -$[O]_{0-1}$-heteroarilo de 5-10 miembros, -NH-cicloalquilo C_{3-6}, --NH-arilo C_{6-10}, -NH-heterociclo de 4-8 miembros, -NH-heteroarilo de 5-10 miembros, -N(alquilo C_{1-6})-cicloalquilo C_{3-6}, -N(alquilo C_{1-6})-arilo C_{6-10}, -N(alquilo C_{1-6})-heterociclo de 4-8 miembros, o -N(alquilo C_{1-6})-heteroarilo de 5-10 miembros, R^1 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halógeno, CN, OH, =O, SO_2, y alquilo C_{1-3};

R^2 es H, halógeno, CN, OH, –$N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, cicloalquilo C_{3-6}, o heterociclo de 4-8 miembros que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S;

R^3 es halógeno, alquileno C_{0-6}-CN, OH, –$N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, heteroalquilo C_{2-6}, alquenilo C_{2-6}, alquinilo C_{2-6}, alcoxi

C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-C(O)NHalquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-Cyc, O-alquileno C_{0-6}-Cyc, NH-Cyc, N(alquilo C_{1-6})-Cyc, o C(O)Cyc;

Cyc es cicloalquilo C_{3-12}, heterocicloalquilo C_{3-6}, espirocicloalquilo C_{5-12}, heteroespirocicloalquilo C_{5-12}, arilo C_{6-10}, heterociclo de 4-12 miembros, o heteroarilo de 5-10 miembros, el heterociclo o heteroarilo comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados independientemente de N, O, y S, y Cyc se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes R^{3a};

cada R^{3a} se selecciona independientemente de halógeno, CN, OH, =O, =N(alquilo C_{1-6}), SO_2, alquilo C_{1-6}, alqueno C_{2-10}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-C(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-NH_2, alquileno C_{0-6}-NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S-alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-SO_2alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-$C(O)NH_2$,

alquileno C_{0-6}-C(O)NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-C(O)N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{0-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-COOH, alquileno C_{0-6}-CO_2alquilo C_{1-6}, alquileno C_{0-6}-cicloalquilo C_{3-6}, y alquileno C_{0-6}-heterociclo de 3-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S;

R^4 es H, halógeno, CN, OH, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6};

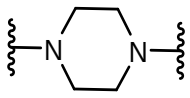
R^5 es -CO_2-Z, o un bioisóstero de este;

cada R^6 y R^7 es independientemente H, alquilo C_{1-6}, C(O)-alquilo C_{1-6}, espiro o cicloalquilo C_{8-14} bicíclico, heterociclo de 8-14 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos del anillo seleccionados de N, O, y S, y cuando R^6 o R^7 es distinto de H, se sustituye con 0, 1, 2, o 3 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en halógeno, CN, =O, SO_2, OH, alquileno C_{0-6}-NH_2, alquileno C_{0-6}-NH(alquilo C_{1-6}), alquileno C_{0-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{0-6}-SO_2alquilo C_{1-6}, alquilo C_{1-6} y alcoxi C_{1-6}, o

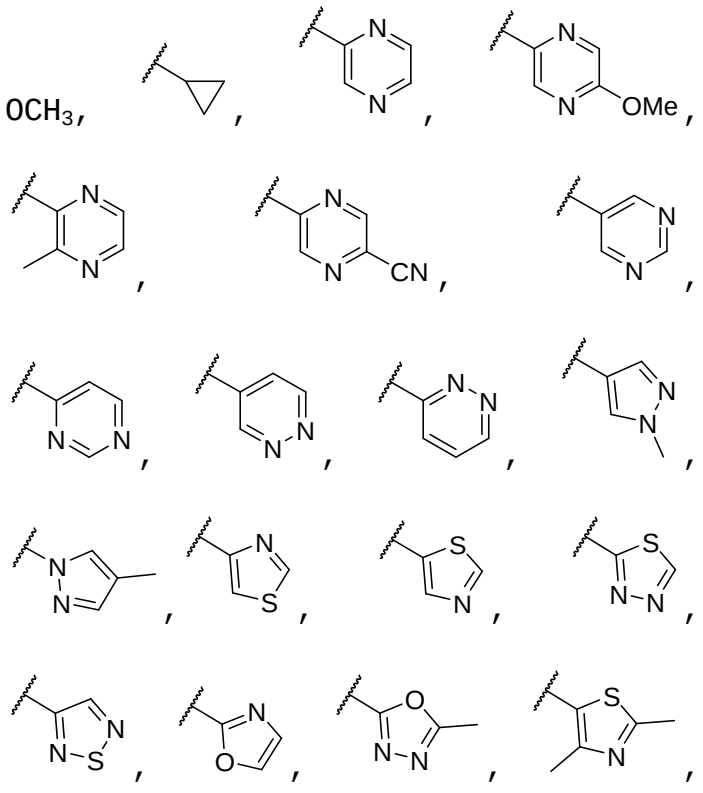
R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 0-2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados de N, O, y S; y

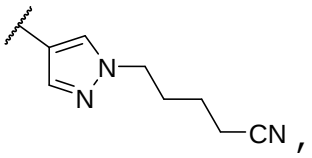
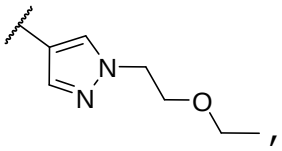
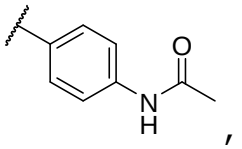
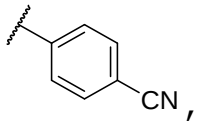
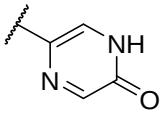
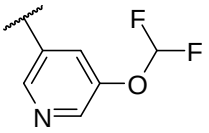
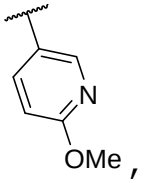
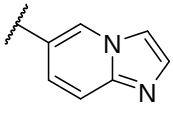
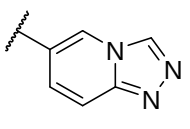
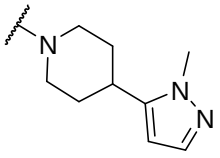
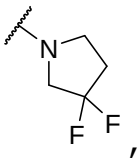
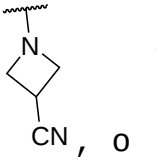
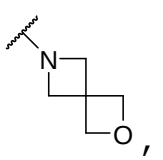
Z es alquilo C_{1-7}, haloalquilo C_{1-7}, cicloalquilo C_{3-6}, o alquino C_{2-6}, y Z se sustituye opcionalmente con alcoxi C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-6};

con la condición de que cuando R^1 y R^4 son cada uno H, m y p son cada uno 1, y

A es  , y

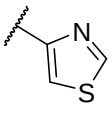
(a) R^2 es H, Y es CH_2, n es 1, y R^3 es CH_3,



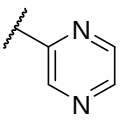
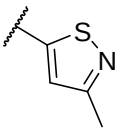
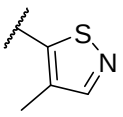














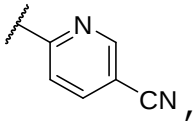
5 , o , o

(b) R^2 es F, Y es CH_2, n es 1, y R^3 es


, o

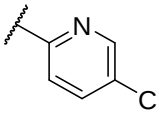
(c) R^2 es H, Y es un enlace, n es 1, y R^3

es 
, 
, 
, o

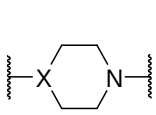
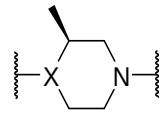
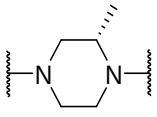
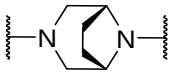
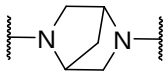
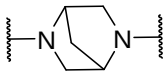
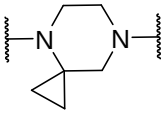
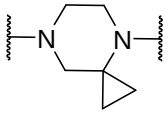
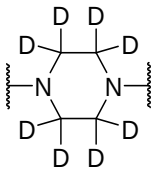
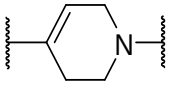


10 , o

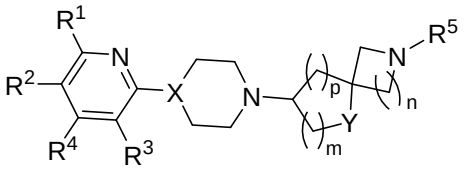
(d) R^2 es H, Y es un enlace, n es 2, y R^3

es 
,

entonces R^5 no es $CO_2CH_2CH_3$ o $CO_2CH(CH_3)_3$.

2. El compuesto o la sal de la reivindicación 1, en donde A es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y X es N, CH, C(OH), o CF.

3. El compuesto o la sal de la modalidad 2, que tiene una estructura de la Fórmula (Ia), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:


(Ia).

4. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 3, en donde Y es CH_2, CHF, CF_2, o C(OH)H.

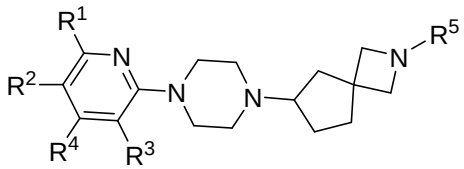
5. El compuesto o la sal de la modalidad 4, en donde Y es CH_2.

6. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 5, en donde m es 1.

7. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 6, en donde n es 1.

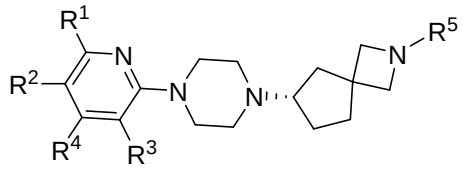
8. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 7, en donde p es 1.

9. El compuesto o la sal de la modalidad 1, que tiene una estructura de la Fórmula (Ib):



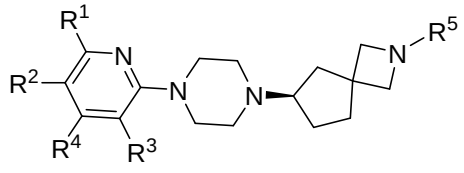
(Ib).

10. El compuesto o la sal de la modalidad 9, que tiene una estructura de la Fórmula (Ic):



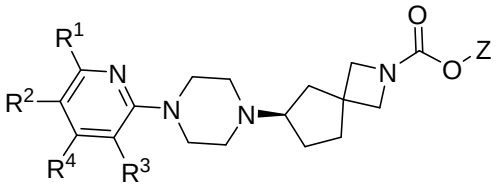
(Ic).

11. El compuesto o la sal de la modalidad 9, que tiene una estructura de la Fórmula (Id):

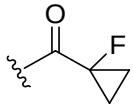
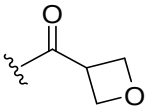
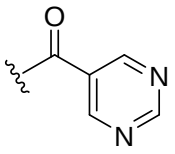
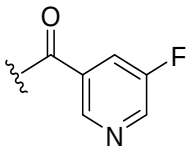
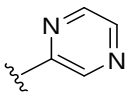
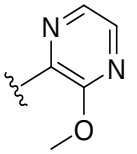
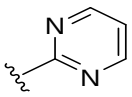
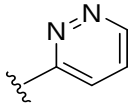
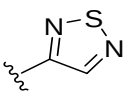
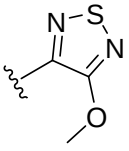
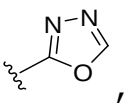
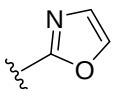
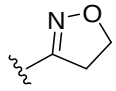


(Id).

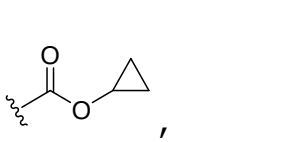
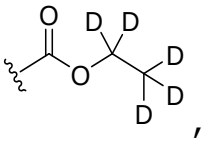
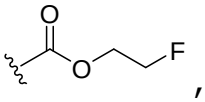
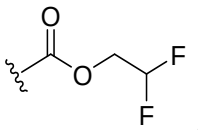
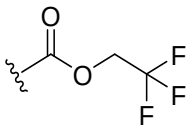
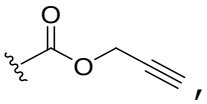
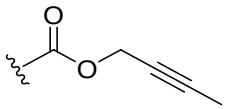
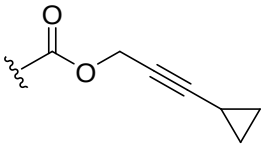
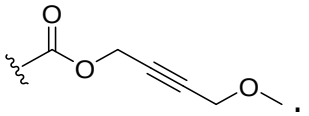
12. El compuesto o la sal de la modalidad 1, que tiene una estructura de la Fórmula (Ie), o una sal farmacéuticamente aceptable de este:



(Ie).

13. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 11, en donde R^5 es un bioisóstero de CO_2Z y se selecciona del grupo que consiste en  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

14. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 12, en donde R^5 se selecciona del grupo que consiste en CO_2alquilo C_{1-7},


,

,

,

,

,

,

,

, y

.

15. El compuesto o la sal de la modalidad 14, en donde R^5 es $CO_2CH_2CH_3$.

16. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 15, en donde R^1 es H, halógeno, CN, OH, $-N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, o alcoxi C_{1-6}.

17. El compuesto o la sal de la modalidad 16, en donde R^1 es H o halógeno.

18. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 17, en donde R^2 es H, halógeno, CN, OH, $-N(R^6)(R^7)$, alquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6}.

19. El compuesto o la sal de la modalidad 18, en donde R^2 es H, halógeno, alquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, o haloalcoxi C_{1-6}.

20. El compuesto o la sal de la modalidad 19, en donde R^2 es H o halógeno.

21. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde cada R^6 y R^7 son independientemente H, alquilo C_{1-6}, o C(O)-alquilo C_{1-6}.

22. El compuesto o la sal de la modalidad 21, en donde cada R^6 y R^7 son independientemente H o alquilo C_{1-6}.

23. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 20, en donde al menos un R^6 y R^7, junto con el nitrógeno al que se unen, forman un heterociclo de 4-10 miembros que comprende 0-2 heteroátomos del anillo adicionales independientemente seleccionados de N y O.

24. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 23, en donde R^4 es H o halógeno.

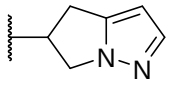
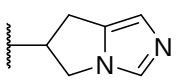
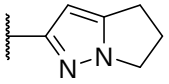
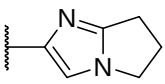
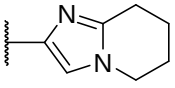
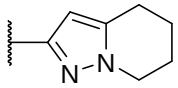
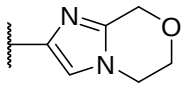
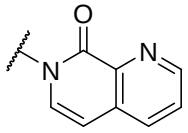
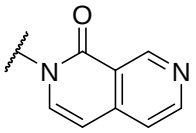
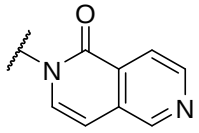
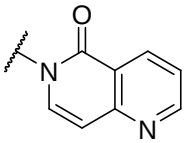
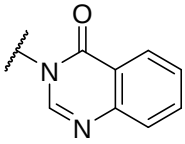
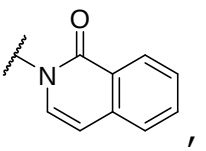
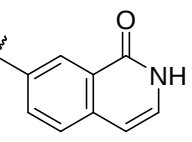
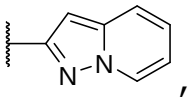
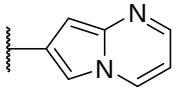
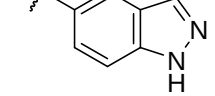
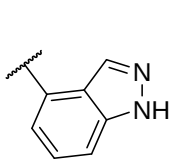
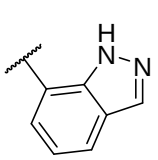
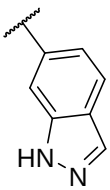
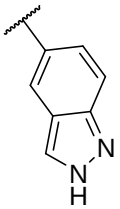
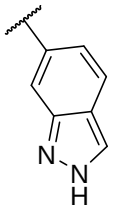
25. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 24, en donde al menos uno de R^1, R^2, y R^4 es halógeno.

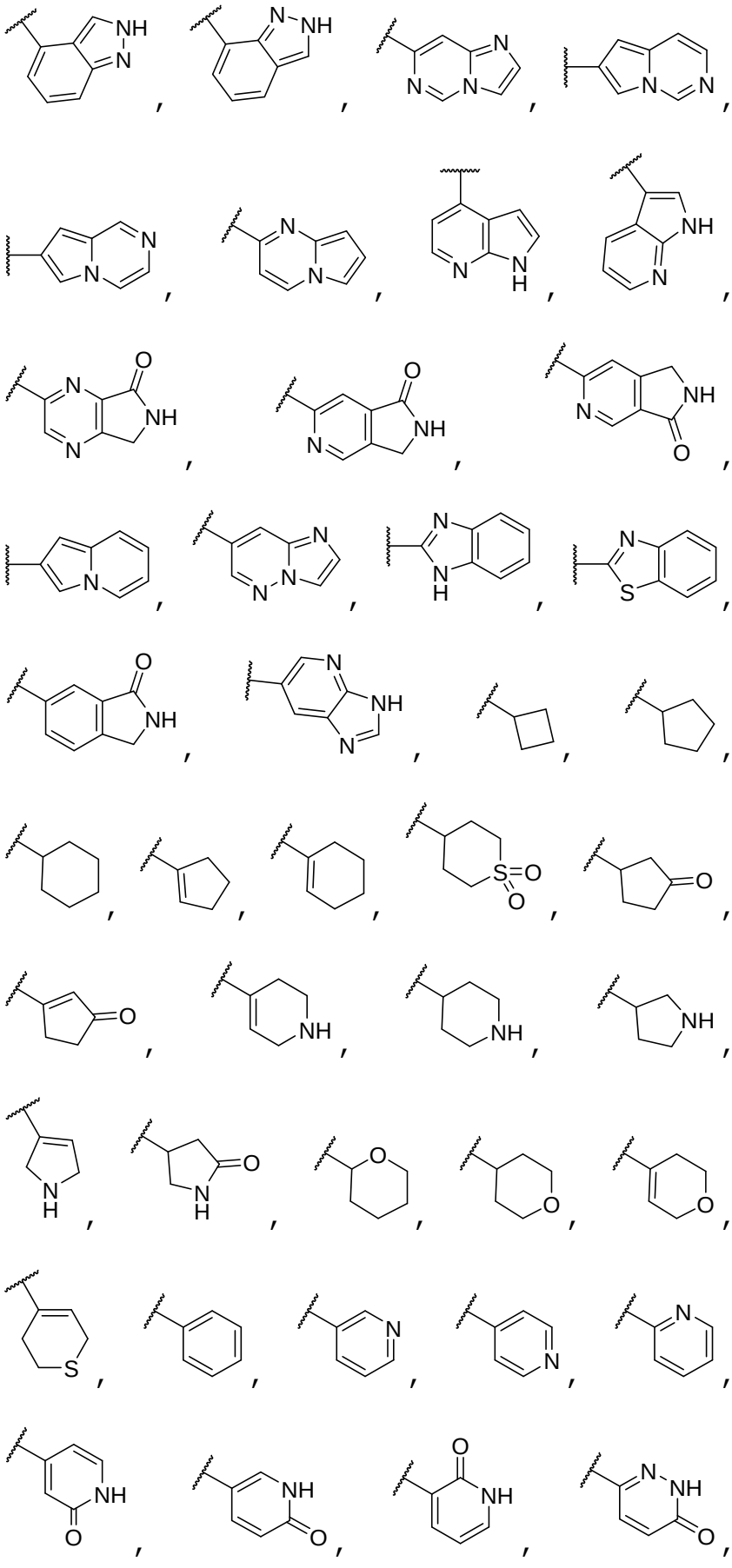
26. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 25, en donde al menos uno de R^1, R^2, y R^4 es F.

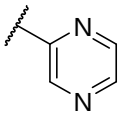
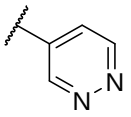
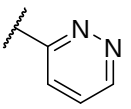
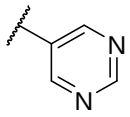
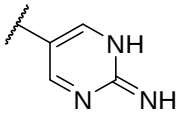
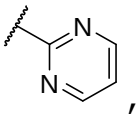
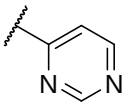
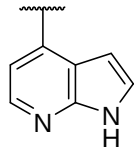
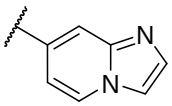
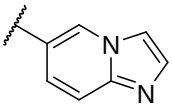
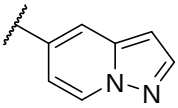
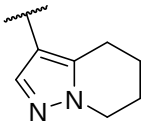
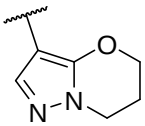
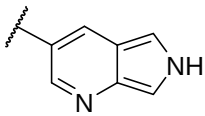
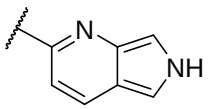
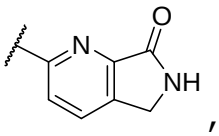
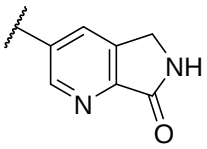
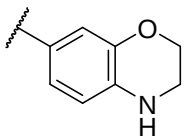
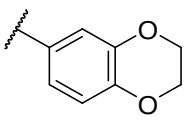
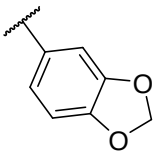
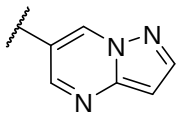
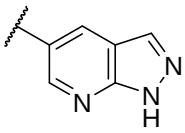
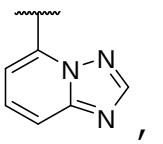
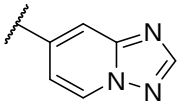
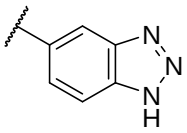
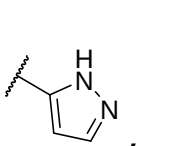
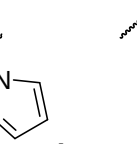
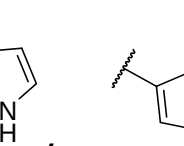
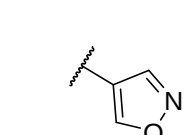
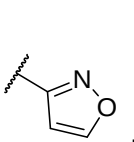
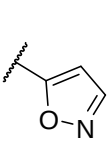
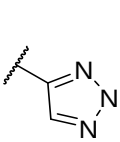
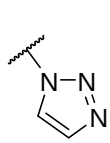
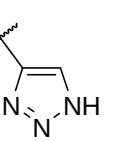
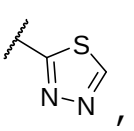
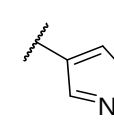
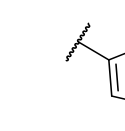
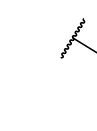
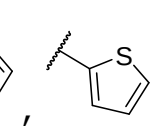
27. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 26, en donde R^3 es -$[O]_{0-1}$-cicloalquilo C_{3-6}, -$[O]_{0-1}$-arilo C_{6-10}, -$[O]_{0-1}$-heterociclo de 4-8 miembros, o -$[O]_{0-1}$-

heteroarilo de 5-10 miembros, y R^3 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a}.

28. El compuesto o la sal de la modalidad 27, en donde R^3 es cicloalquilo C_{3-6}, heteroarilo de 5-10 miembros, o heterociclo de 4-8 miembros, y R^3 se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a}.

29. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 26, en donde R^3 es  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

.

,

,

,

,

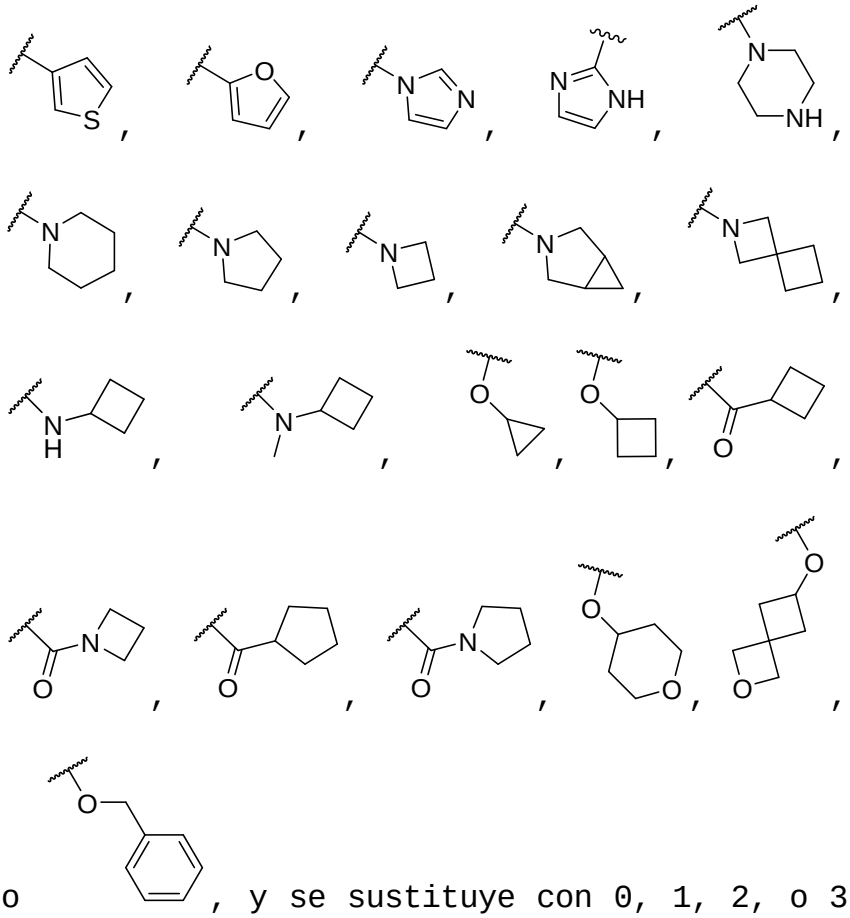
,

,

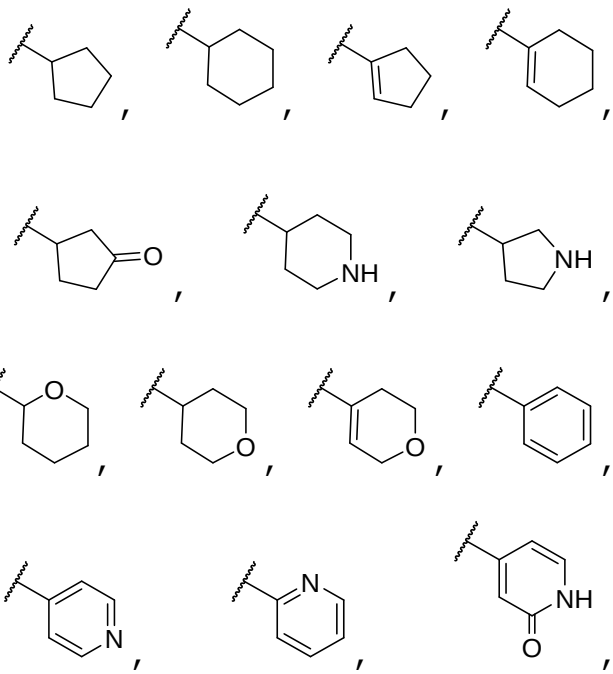
,

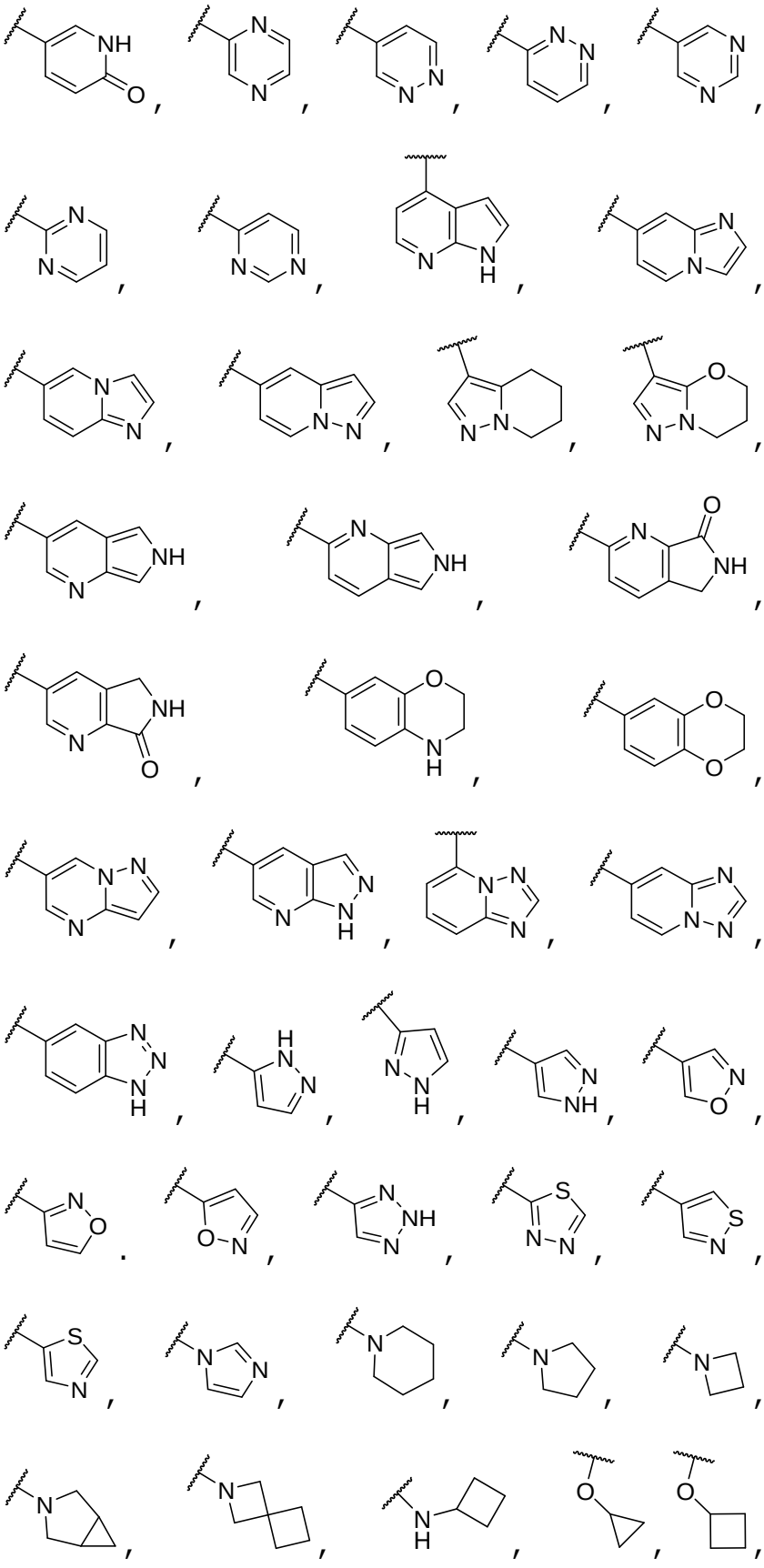
,

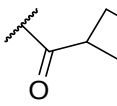
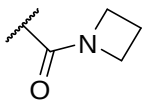
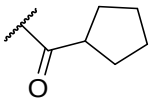
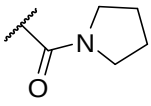
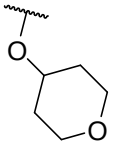
,



o , y se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a}.

30. El compuesto o la sal de la modalidad 29, en donde R^3 es 



 ,  ,  ,  , o  , y se sustituye con 0, 1, 2, o 3 R^{3a}.

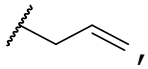
31. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde R^3 no se sustituye.

32. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 30, en donde R^3 se sustituye con 1 o 2 R^{3a}.

33. El compuesto o la sal de la modalidad 32, en donde R^3 se sustituye con 1 R^{3a}.

34. El compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 30, 32 y 33, en donde al menos un R^{3a} es halógeno, CN, OH, =O, SO_2, alquilo C_{1-6}, alqueno C_{2-10}, hidroxialquilo C_{1-6}, haloalquilo C_{1-6}, alcoxi C_{1-6}, haloalcoxi C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-O-alquilo C_{1-6}, N(alquilo C_{1-6})$_2$, alquileno C_{1-6}-N(alquilo C_{1-6})$_2$, -S-alquilo C_{1-6}, NHC(O)alquilo C_{1-6}, alquileno C_{1-6}-NHC(O)alquilo C_{1-6}, o alquileno C_{0-6}-heterociclo de 3-6 miembros que comprende 1, 2, o 3 heteroátomos seleccionados de N, O, y S.

35. El compuesto o la sal de la modalidad 34, en donde al menos un R^{3a} es CH_3, CH_2CH_3, $CH(CH_3)_2$,

$CH_2CH(CH_3)_2$, CF_3, CH_2CH_2F, CH_2CHF_2, CH_2OH, $C(CH_3)_2OH$, CH_2OCH_3, $CH_2CH_2OCH_3$, $CH_2OCH_2CH_3$, F, CN, =O, SO_2, OH, OCH_3, OCH_2CH_3, $OCH(CH_3)_2$, $OCHF_2$, CH_2OCH_3, CH_2OCF_3, SCH_3, $N(CH_3)_2$, $NHCOCH_3$, CD_3,  , o  .

36. El compuesto o la sal de la modalidad 35, en donde al menos un R^{3a} es CH_3, CH_2CH_3, F, CN, OH, OCH_3, CF_3, CH_2OH, o $OCHF_2$.

37. Un compuesto, o una sal farmacéuticamente aceptable de este, como se recita en la Tabla A.

38. La sal de la modalidad 37, en donde la sal se selecciona de HCl, $HCl \cdot H_2O$, maleato y maleato$\cdot H_2O$.

39. Una formulación farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 38, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

40. Un método para tratar una enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) en un paciente que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto o la sal de una cualquiera de las modalidades 1 a 38.

41. El método de la modalidad 40, en donde la enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia o psicosis, dolor, adicción, un trastorno del sueño, un trastorno cognitivo (p. ej., deterioro cognitivo leve), enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, enfermedad de Huntington, discinesia, boca seca, hipertensión pulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD), asma, incontinencia urinaria, glaucoma, trisomía 21 (síndrome de Down), angiopatía amiloide cerebral, psicosis de la enfermedad de Alzheimer, psicosis relacionada con la demencia, trastorno bipolar, hemorragia cerebral hereditaria con amiloidosis de tipo holandés (HCHWA-D), enfermedad de Creutzfeld-Jakob, trastornos priónicos, esclerosis lateral amiotrófica, parálisis supranuclear progresiva, traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, pancreatitis, miositis por cuerpos de inclusión, otras amiloidosis periféricas, diabetes, autismo y aterosclerosis

42. El método de la modalidad 41, en donde la enfermedad o trastorno mediado por M4 (o asociado a M4) se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, dolor, adicción, enfermedad de Parkinson, discinesia inducida por levodopa en la enfermedad de Parkinson, y trastorno del sueño.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración y no pretenden limitar el alcance de la descripción.

Como se usan en estos ejemplos, las abreviaturas orgánicas comunes se definen de la siguiente manera:

Abreviatura	Químico
Ac	Acetilo
AcOH	Ácido acético
ACN o MeCN	Acetonitrilo
Bn	Bencilo
Bz	Benzoilo
BOC o Boc	Terc-butoxicarbonilo
br	amplio
Cbz	Carboxibencilo
CDI	Carbonildiimidazol
Comp.	Compuesto
d	Doblete
DAST	Trifluoruro de (dietilamino)azufre

Abreviatura	Químico
DBU	1,8-diazabiciclo(5.4.0) undec-7-eno
DCE	Dicloroetano
DCM	diclorometano
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	*N,N*-diisopropiletilamina
DMA	Dimetilacetamida
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EtOAc o EA	Acetato de etilo
ESI	ionización por electronebulización
EtOH	Etanol

Abreviatura	Químico
FLIPR	Lector de placas de imágenes de fluorescencia
GPCR	Receptor acoplado a proteína G
h	horas
HATU	Hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[Bis(dimetilamino) metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HBSS	Solución salina equilibrada de Hank
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
Hz	Hertzio
IPA	Propan-2-ol
L	litro
LCMS	Cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amida de litio
m	multiplete
mAChR	Receptor muscarínico de acetilcolina
mCBPA	Ácido meta-cloroperoxibenzoico
MeOH	Metanol
min	Minuto(s)

Abreviatura	Químico
MTBE	Metil terc-butiléter
NCS	*N*-clorosuccinimida
nm	nanómetro(s)
NMR	resonancia magnética nuclear
PE	Éter de petróleo
ppm	Partes por millón
py	Piridina
QC	Control de calidad
rt	Temperatura ambiente
Rt	Tiempo de retención
s	singulete
SFC	Cromatografía de fluidos supercríticos
t	triplete
TEA o NEt_3	Trietilamina
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TR-FRET	Transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo
XantPhos	(9,9-dimetil-9H-xanteno-4,5-diil)bis(difenilfosfano)
XPhos	Diciclohexil[2′,4′,6′-tris(propan-2-il)[1,1′-bifenil]-2-il]fosfano

Generalmente se requirió una atmósfera inerte (nitrógeno o argón), particularmente en casos donde se usaron reactivos sensibles al oxígeno o la humedad, tales como Pd/C seco, intermedios y/o condiciones inertes. Generalmente se usaron solventes y reactivos comerciales sin purificación adicional. Cuando fue apropiado, se usaron solventes anhidros, generalmente de WuXi-EHS, y se alcanzaron las siguientes especificaciones de QC para agua:

a) <50 ppm para N’N-dimetilformamida; b) <100 ppm para diclorometano, tolueno, y tetrahidrofurano; c) <200 ppm para metanol, etanol, 1,4-dioxano, y diisopropilamina. Los productos generalmente se secaban al vacío antes de pasar a reacciones posteriores o enviarlos a pruebas biológicas. Los datos de espectrometría de masas se informan mediante cromatografía líquida-espectrometría de masas (LCMS) y cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC). Los espectros de ^{1}H NMR se registraron a 400 MHz en un instrumento Bruker. Los desplazamientos químicos (δ) para los datos de resonancia magnética nuclear (NMR) se expresan en partes por millón (ppm) con referencia a los picos residuales de los solventes deuterados usados. Además, se realizaron separaciones quirales para separar enantiómeros de ciertos compuestos de la invención mediante cromatografía de fluidos supercríticos (SFC). En algunos ejemplos, los enantiómeros separados se designan como Pico 1 y Pico 2, de acuerdo con su orden de elución. Basándose en la potencia, la quiralidad se puede implementar como isómero (R) o (S). Las reacciones que se llevaron a cabo a través de intermedios detectables generalmente fueron seguidas por LCMS y se permitió que avanzaran hasta la conversión completa antes de la adición de reactivos posteriores.

Para las síntesis que hacen referencia a procedimientos en otros Ejemplos o Métodos, las condiciones de reacción (tiempo de reacción y temperatura)

pueden variar. Se realizaron reacciones mediadas por microondas en reactores de microondas Biotage Initiator para algunos compuestos. En general, las reacciones se controlaron mediante cromatografía de capa fina o espectrometría de masas y se sometieron a análisis cuando fue apropiado. Las purificaciones pueden variar entre experimentos: generalmente, los solventes y las proporciones de solventes usados para eluyentes/gradientes se eligieron para proporcionar Rf o tiempos de retención apropiados. Todos los materiales de partida en estas Preparaciones y Ejemplos están disponibles comercialmente o se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica o como se describe en la presente.

Método 1 de LCMC: Instrumento: SHIMADZU LC20-MS2010; Fase móvil: 1,5 ml/4 l de TFA en agua (solvente A) y 0,75 ml/4 l de TFA en ACN (solvente B), usando el gradiente de elución de 5 %-95 % (solvente B) durante 0,7 minutos y manteniendo al 95 % durante 0,4 minutos a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min; Columna: MERCK, RP-18e 25-2 mm; Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm; Temperatura de la columna: 50 °C; Ionización de MS: ESI.

Método 2 de LCMC: Instrumento: SHIMADZU LC20-MS2020; Fase móvil: 0,8 ml/4 l de $NH_3 \cdot H_2O$ en agua (solvente A) y ACN (solvente B), usando el gradiente de elución de 10 %-80 % (solvente B) durante 6 minutos y manteniendo al 80 % durante 0,5 minutos a una velocidad de flujo de

0,8 ml/min; Columna: Titanio C18, 5 um, 2,1×50 mm; Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm; Temperatura de la columna: 50 °C; Ionización de MS: ESI.

Método 3 de LCMC: Instrumento: SHIMADZU LCMS-2020; Fase móvil: Aumentar de 5 % de ACN (0,01875 % de TFA) en agua (0,0375 % de TFA) a 95 % de ACN en agua en 0,60 min, la velocidad de flujo se establece en 2,0 ml/min; después mantener al 95 % de ACN durante 0,18 minutos, la velocidad de flujo se establece en 2,0 ml/min; regresar al 5 % de ACN en agua y mantenerlo durante 0,02 min, la velocidad de flujo se establece en 2,0 ml/min; Columna: Kinetex® EVO C18 2,1×30 mm, 5 um. Temperatura de la columna: 50 °C.

Método 1 de HPLC: Instrumento: SHIMADZU LC20-MS2020; Fase móvil: 0,2 ml/1 l de $NH_3 \cdot H_2O$ en agua (solvente A) y ACN (solvente B), usando el gradiente de elución de 10 %-80 % (solvente B) durante 6 minutos y manteniendo al 80 % durante 2 minutos a una velocidad de flujo de 0,8 ml/min; Columna: Titanio C18, 5 um, 2,1×50 mm; Longitud de onda: UV 220 nm, 215 nm y 254 nm; Temperatura de la columna: 50 °C.

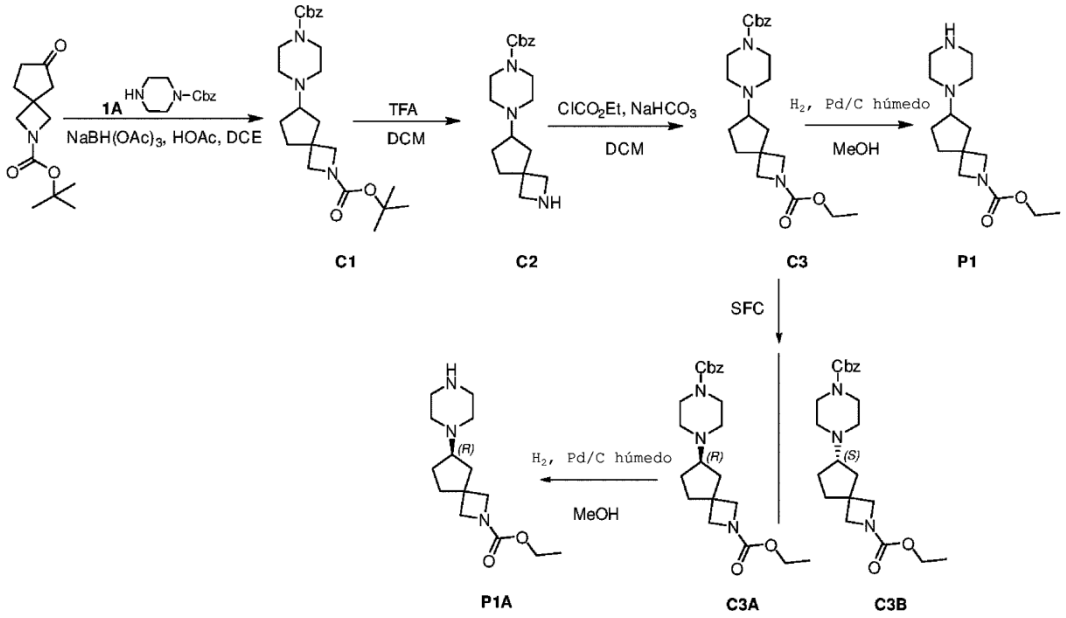
Método 2 de HPLC: Instrumento: SHIMADZU LC-20AD; Fase móvil: Aumentar de 10 % de ACN (0,018 % de TFA) en agua (0,037 % de TFA) a 80 % de ACN en agua en 3,00 min, la velocidad de flujo se establece en 1,5 ml/min; después mantener al 80 % de ACN durante 0,70 minutos, la velocidad de flujo se establece en 1,5 ml/min; regresar al 10 % de ACN en agua y mantenerlo durante 0,30 min, la velocidad de

flujo se establece en 2,0 ml/min; Columna: Kinetex C18 columna LC 4,6×50 mm, 5 um. Longitud de onda: UV 220 nm y 254 nm. Temperatura de la columna: 50 °C.

Método 1 de SFC: Instrumento: CAS-SH-ANA-SFC-G (Agilent 1260 con detector DAD); Columna: ChiralPak AD-3 150×4,6 mm I.D., 3 um; Fase móvil: A: CO_2 B: Metanol (0,05 % de DEA) isocrático: 40 % de B; Velocidad de flujo: 2,5 ml/min Temperatura de columna: 40 ℃; Contrapresión: 100 bar.

Método 2 de SFC: Instrumento: CAS-SH-ANA-SFC-L (Waters UPCC con detector PDA); Columna: Chiralcel OD-3 150x4,6 mm I.D., 3 um; Fase móvil: A: CO_2 B: metanol (0,05 % de DEA) Gradiente: de 5 % a 40 % de B en 4 min y de 40 % a 5 % de B en 0,2 min, después mantener 5 % de B durante 1,8 min; Velocidad de flujo: 2,5 ml/min; Temp. de la columna: 35 ℃; Contrapresión: 1500 psi.

6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P1)** y (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P1A)**



Etapa 1. Síntesis de 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo ***(C1):*** A una mezcla de 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (**1A,** disponible comercialmente, 100 g, 444 mmol), piperazina-1-carboxilato de bencilo (disponible comercialmente, 117 g, 532 mmol) y tamiz molecular de 4 Å (67,5 g) en DCE (2,30 l) se añadió CH_3COOH (13,2 g, 221 mmol) a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 60 min, después se añadió $NaBH(OAc)_3$ (235 g, 1,10 mol) en porciones y se agitó a 25 °C durante 15 horas. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (1,70 l), se agitó durante 10 minutos y se separó.

La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 800 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (1,20 l), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío a 50 °C. El producto crudo se trituró con éter de petróleo (1,80 l) a 25 °C durante 60 min. La suspensión se filtró y la torta de filtración se secó al vacío a 50 °C para obtener 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,36-7,33 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 3,86-3,75 (m, 2H), 3,74 - 3,67 (m, 2H), 3,53 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,57 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,09 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,70 (dd, *J* = 9,6, 12,4 Hz, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,43 (s, 9H).

Etapa 2. Síntesis de 4-(2-azaespiro[3.4]octan-6-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo ***(C2):*** A una solución de 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (170 g, 381 mmol) en DCM (800 ml) se añadió TFA (286 g, 2,51 mol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se concentró a una presión reducida a 50 °C para obtener 4-(2-azaespiro[3.4]-octan-6-il)-piperazina-1-carboxilato de bencilo (340 g, crudo, sal de TFA), que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **^{1}H NMR (DMSO-d6 400 MHz)** δ_H = 7,47-7,30 (m, 5H), 5,17-5,05(m, 2H),4,25-4,05 (m, 2H), 3,98-3,71 (m, 4H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,51-3,35 (m, 2H), 3,20 (d, *J* = 5,2 Hz,

2H), 3,09-2,86 (m, 2H), 2,35 (dd, *J* = 8,4, 13,6 Hz, 1H), 2,10-1,96 (m, 3H), 1,85 (dd, *J* = 6,0, 8,4 Hz, 1H), 1,79-1,69 m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 330.

Etapa 3. Síntesis de 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo ***(C3):*** A una mezcla de 4-(2-azaespiro[3.4]octan-6-il)piperazina-1-carboxilato de bencilo (220 g, 496 mmol, sal de TFA) en DCM (1,50 l) y H_2O (750 ml) se añadió $NaHCO_3$ (541 g, 6,45 mol) a 25 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 10 min y se añadió carbonocloruro de etilo (178 g, 1,64 mol) gota a gota a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en agua (500 ml) y se agitó durante 30 min a 25 °C y se separaron las fases. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 600 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (500 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,41-7,27 (m, 5H), 5,12 (s, 2H), 4,08 (q, *J* =7,1 Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,60-2,49 (m, 1H), 2,40 (s, 4H), 2,08 (dd, *J* = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 1,93-1,81 (m, 3H), 1,68 (dd, *J* = 9,6, 12,8 Hz, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 4. Síntesis de 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo ***(P1):*** A una

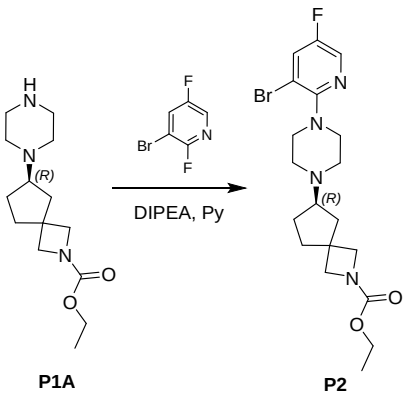
solución de 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (800 mg, 1,99 mmol) en EtOH (10,0 ml) se añadió Pd/C húmedo (80,0 mg, 10 % en peso) bajo una atmósfera de N_2. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con gas H_2 varias veces. La mezcla se agitó en gas H_2 (40 psi) a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró para obtener 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo, que se usó directamente para la siguiente etapa. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 2,98-2,82 (m, 3H), 2,65-2,35 (m, 5H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 4H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).

Etapa 5. Síntesis de (6R)-6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo ***(C3A)*** *y (6S)-6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo* ***(C3B)****:* Una mezcla racémica de 6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (430 g, 1,07 mol) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OJ (250 mm*50 mm,10 um); fase móvil: [0,1 % de NH_3H_2O MeOH]; % de B: (20 %-20 %, min) para obtener (6R)-6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo y (6S)-6-(4-

benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo, 95,9 % de pureza. **LCMS** $[M+H]^+$ 402.

Etapa 6. Síntesis de (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo ***(P1A)****:* A una solución de (6R)-6-(4-benciloxicarbonilpiperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (120 g, 299 mmol) en MeOH (1200 ml) se añadió Pd/C húmedo al 10 % (15,0 g) a 20 °C. La suspensión se desgasificó al vacío y se purgó con gas H_2 varias veces. La mezcla se agitó en gas H_2 (15 psi) a 25 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se lavó con MeOH (2 x 1000 ml). El filtro se concentró para obtener (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR** (**$CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,71 (m, 4H), 2,88 (t, *J* = 5,2 Hz, 4H), 2,58-2,33 (m, 5H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,71-1,63 (m, 1H), 1,57-1,43 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 268.

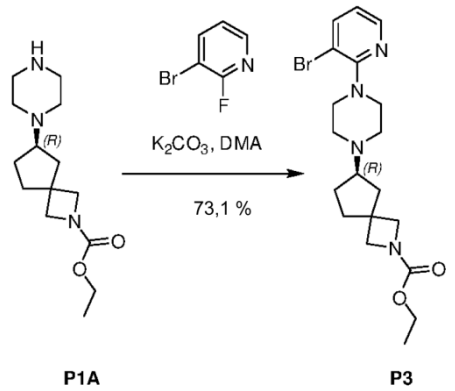
(6R)-6-[4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-zaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P2)**



P1A **P2**

Una mezcla de (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (1,27 g, 4,75 mmol), 3-bromo-2,5-difluoro-piridina (921 mg, 4,75 mmol) y DIPEA (14,0 ml, 80,2 mmol) en piridina (10,0 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 tres veces y se agitó a 120 °C durante 12 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar los reactivos volátiles. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.

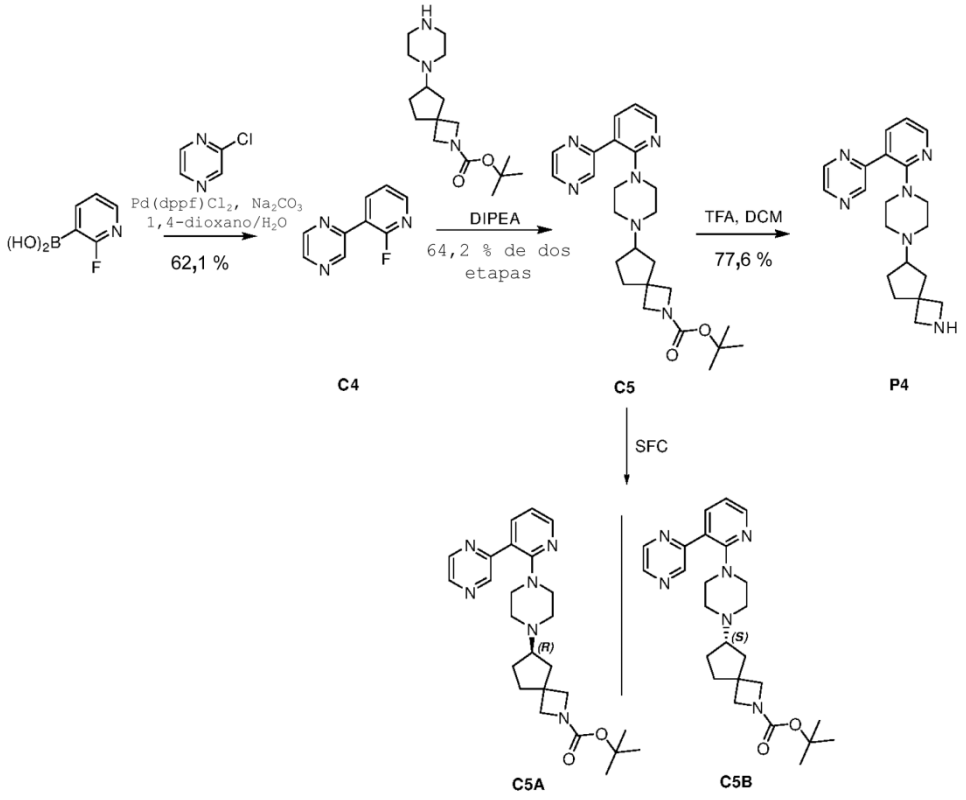
(6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(P3)**



A una mezcla de 3-bromo-2-fluoro-piridina (1,65 g, 9,35 mmol) y (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (2,50 g, 9,35 mmol) en DMA (25,0 ml) se añadió K_2CO_3 (2,58 g, 18,7 mmol) en una porción a 20 °C. La mezcla se calentó hasta 140 °C y se agitó durante 12 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida a 50 °C. Se añadió agua (50 ml) al residuo restante y se extrajo DCM (4 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida a 50 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente de 0~5 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H),

6,76 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,74 (m, 4H), 3,43-3,27 (m, 4H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,14 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,99-1,88 (m, 2H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 423, 425.

6-(4-(3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano **(P4)**



*Etapa 1: Síntesis de 2-(2-fluoropiridin-3-il)pirazina **(C4)**:* A una mezcla de 2-cloropirazina (1,56 ml, 17,5 mmol), ácido (2-fluoro-3-piridil)borónico (2,46 g, 17,5 mmol) y Na_2CO_3 (5,55 g, 52,4 mmol) en 1,4-

dioxano (30,0 ml) y H_2O (6,00 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (1,28 g, 1,75 mmol) en una porción a 20 °C y se desgasificó en gas N_2 varias veces. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con EtOAc (100 ml), la capa orgánica se lavó con agua (2×50 ml), salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 2-(2-fluoro-3-piridil)pirazina. **LCMS** $[M+H]^+$ 176.

Etapa 2: Síntesis de 6-(4-(3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (C5): Una solución de 2-(2-fluoro-3-piridil)pirazina (3,26 g, 18,6 mmol) y 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (5,50 g, 18,6 mmol) en DIPEA (10,0 ml) se agitó a 140 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se diluyó con DCM (200 ml) y se lavó con agua (2 × 100 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo, y se

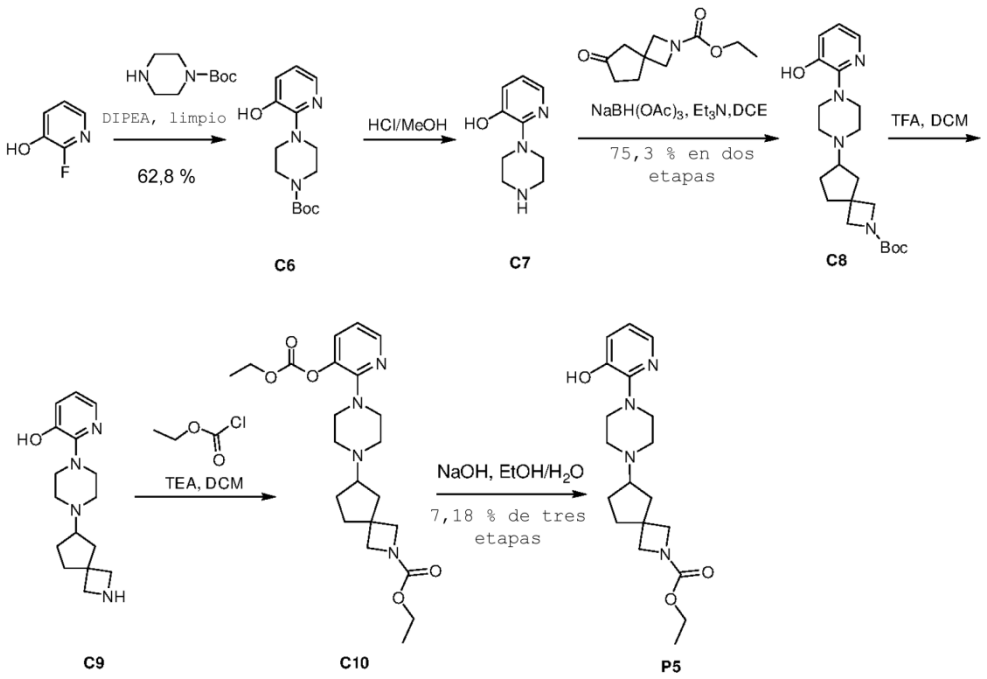
purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 35 %-65 %, 8 min) para obtener 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,60-2,39 (m, 5H), 2,06 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 HZ, 1H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). **LCMS** $[M+H]^+$ 451.

Etapa 3: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo ***(C5A)*** *y (6S)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo* ***(C5B)***: 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo (2,68 g, 5,95 mmol) se purificó mediante una SFC preparativa. La muestra se purificó mediante una SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD (250 mm × 50 mm,10 um); fase móvil: [0,1 % de NH_3H_2O ETOH]; % de B: 30 %-30 %, 7 min) para obtener el **Pico 1** de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (1,18 g, 2,61 mmol, 43,8 % de rendimiento, 99,5 % de pureza) como un sólido blanquecino y el **Pico 2** de (6S)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-

1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo. **Pico 1: LCMS** $[M+H]^+$ 451. **Pico 2: LCMS** $[M+H]^+$ 451.

Etapa 4: Síntesis de 6-(4-(3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano ***(P4)***: A una solución de 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo (6,30 g, 14,0 mmol) en DCM (30,0 ml) se añadió TFA (19,6 ml, 264 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas. La mezcla se ajustó a pH = 9 con NaOH acuoso al 10 % y después se diluyó con DCM (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 30 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. La capa orgánica se concentró a presión reducida para obtener 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piper-azin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,73-8,57 (m, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39-8,27 (m, 1H), 7,86 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,08- 6,92 (m, 1H), 3,72-3,38 (m, 2H), 3,21-3,00 (m, 7H), 2,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 5H), 2,24-2,15 (m, 1H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,96-1,88 (m, 1H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,48-1,36 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 351.

6-[4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P5)**



Etapa 1: Síntesis de 4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**C6**): Una mezcla de 2-fluoropiridin-3-ol (2,00 g, 17,7 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (6,59 g, 35,4 mmol), DIPEA (9,24 ml, 53,1 mmol) se desgasificó y se purgó con gas N_2 tres veces. Después, la mezcla se calentó hasta 140 °C y se agitó a 140 °C durante 16 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazina-1-carboxilato

de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δH = 7,96 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,22 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* =4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 3,67-3,59 (m, 4H), 3,09-2,98 (m, 4H), 1,50 (s, 9H). **LCMS** [M+H]+ 280.

Etapa 2: Síntesis de 2-(piperazin-1-il)piridin-3-ol (**C7**): A una solución de 4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 10,7 mmol) en MeOH (10,0 ml) se añadió HCl/MeOH (4 M, 15,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener un 2-(piperazin-1-il)piridin-3-ol crudo. **LCMS** [M+H]+ 180.

Etapa 3: Síntesis de 6-(4-(3-hidroxipiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo (**C8**): A una solución de 2-piperazin-1-ilpiridin-3-ol (1,90 g, 10,6 mmol, sal de HCl) en DCE (20,0 ml) se añadió 6-oxo-2-azaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de etilo (2,09 g, 10,6 mmol), $NaBH(OAc)_3$ (2,70 g, 12,7 mmol) y CH_3COOH (318 mg, 5,30 mmol) y Et_3N (4,43 ml, 31,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. A la mezcla de reacción se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) y se separó. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3×150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-

azaespiro[3.4] octano-2-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δH = 7,95 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,19 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 3,2 Hz, 4,4 Hz, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,13 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,77-2,60 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,00-1,75 (m, 4H), 1,65-1,55 (m, 1H), 1,46 (s, 9H). **LCMS** [M+H]+ 389.

Etapa 4: Síntesis de 2-(4-(2-azaespiro[3.4]octan-6-il)piperazin-1-il)piridin-3-ol (**C9**): A una solución de 6-[4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 5,15 mmol) en DCM (50,0 ml) se añadió TFA (5,72 ml, 77,2 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para obtener 2-[4-(2-azaespiro[3.4]octan-6-il)piperazin-1-il]piridin-3-ol. **LCMS** [M+H]+ 289.

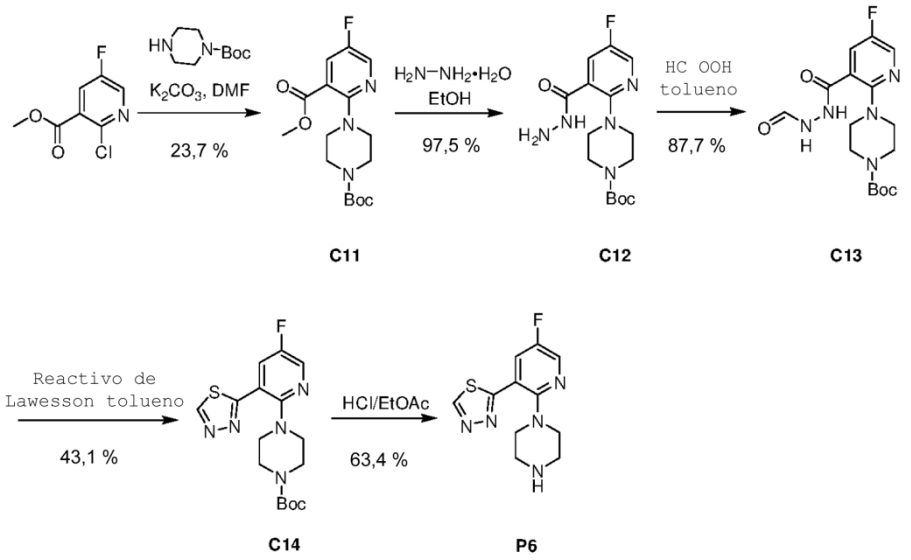
Etapa 5: Síntesis de 6-(4-(3-((etoxicarbonil)oxi)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**C10**): A una solución de 2-[4-(2-azaespiro[3.4]octan-6-il)piperazin-1-il]piridin-3-ol (1,60 g, 5,55 mmol) en DCM (10,0 ml) se añadió Et_3N (1,68 g, 16,6 mmol) y carbonocloruro de etilo (2,80 g, 25,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (10 ml) a 0 °C y después se diluyó con DCM (5 ml). La mezcla se extrajo con DCM (3×10 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se

concentró a presión reducida para obtener 6-[4-(3-etoxicarboniloxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** [M+H]+ 433.

Etapa 6: Síntesis de 6-[4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (P5): Una mezcla de 6-[4-(3-etoxicarboniloxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (2,50 g, 5,78 mmol) y NaOH (1,20 g, 30,0 mmol) en EtOH (20,0 ml) y H_2O (10,0 ml) se calentó hasta 60 °C y se agitó a 60 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró al vacío. Después se añadió DCM (200 ml) a la mezcla y se filtró. Después el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-(3-hidroxi-2-piridil) piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** [M+H]+ 361.

2-(5-fluoro-2-piperazin-1-il-3-piridil)-1,3,4-tiadiazol

(P6)



Etapa 1: Síntesis de 4-(5-fluoro-3-metoxicarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo **(C11)**: Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-piridina-3-carboxilato de metilo (1,50 g, 7,91 mmol), piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,77 g, 9,50 mmol) y K_2CO_3 (2,19 g, 15,8 mmol) en DMF (15,0 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 varias veces a 25 °C. Después, la mezcla se calentó hasta 120 °C y se agitó a 120 °C durante 12 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla se vertió en H_2O (50 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con H_2O (100 ml), salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de

sílice (eluyente de 0~7 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(5-fluoro-3-metoxicarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 340.

Etapa 2: Síntesis de 4-[5-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo **(C12):** A una solución de 4-(5-fluoro-3-metoxicarbonil-2-piridil)piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,81 g, 5,33 mmol) en EtOH (18,0 ml) se añadió $NH_2NH_2 \bullet H_2O$ (4,71 g, 80,0 mmol, 85,0 % de pureza) a 25 °C. Después la mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó a 80 °C durante 16 horas. El mezcla se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante triturado con EtoAc /éter de petróleo (1/1, 15 ml) a 25 °C, y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener 4-[5-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 10,10 (br s, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 3,66-3,56 (m, 4H), 3,13-3,02 (m, 4H), 1,51-1,45 (m, 9H). **LCMS** $[M+H]^+$ 340.

Etapa 3: Síntesis de 4-[5-fluoro-3-(formamidocarbamoil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo **(C13):** A una solución de 4-[5-fluoro-3-(hidrazinacarbonil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,30 g, 3,83 mmol) en tolueno (26,0 ml) se añadió HCO_2H (1,88 g, 38,3 mmol, 98 % de pureza) a 25 °C bajo una atmósfera de gas N_2. Después la mezcla se calentó

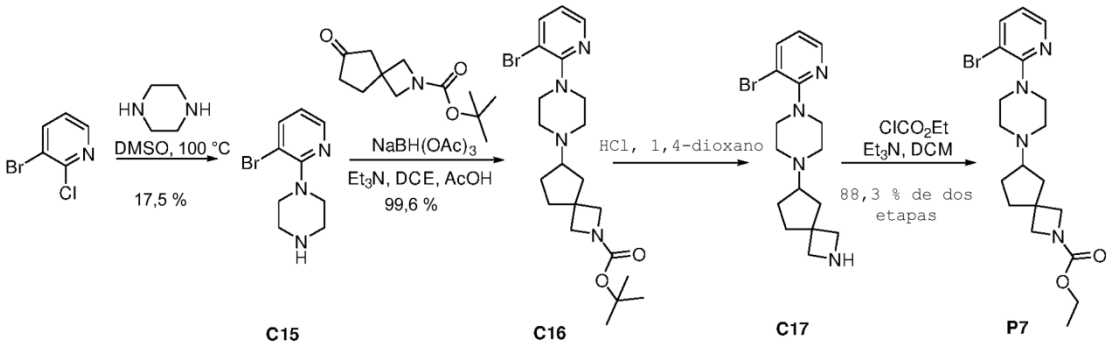
hasta 50 °C y se agitó a 50 °C durante 1 hora. La mezcla se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~35 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-[5-fluoro-3-(formamidocarbamoil)-2-piridil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 13,15 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 9,04 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,29-8,11 (m, 2H), 3,76 (br s, 4H), 3,08 (br s, 4H), 1,48 (s, 9H). **LCMS** $[M+H]^+$ 368.

Etapa 4: Síntesis de 4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo **(C14):** A una solución de 4-[5-fluoro-3-(formamidocarbamoil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,72 mmol) en tolueno (50,0 ml) se añadió el reactivo de Lawesson (1,32 g, 3,27 mmol) a 25 °C en una atmósfera de gas N_2. Después la mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó a 90 °C durante 16 horas. A la mezcla se añadió $NaHCO_3$ acuoso saturado (60 ml) y se agitó durante 5 minutos. La mezcla se extrajo con EtOAc (3×50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice (eluyente de 0~25 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,28-9,13 (m, 1H), 8,39 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 8,34 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,67-3,58 (m, 4H), 3,09-2,96 (m, 4H), 1,48 (s, 9H). **LCMS** $[M+H]^+$ 366.

Etapa 5: Síntesis de 2-(5-fluoro-2-piperazin-1-il-3-piridil)-1,3,4-tiadiazol **(P6):** A una solución de 4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazina-1- carboxilato de terc-butilo (100 mg, 274 umol) en DCM (3,00 ml) se añadió HCl/EtOAc (4,00 M, 2,00 ml) a 25 °C en atmósfera de gas nitrógeno. Después la mezcla se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se ajustó a pH = 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado y se extrajo con EtOAc (3×20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un sólido. El 2-(5-fluoro-2-piperazin-1-il-3-piridil)-1,3,4-tiadiazol se usa en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** $[M+H]^+$ 266.

6-(4-(3-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**P7**)



Etapa 1: Síntesis de 1-(3-bromopiridin-2-il)piperazina **(C15):** Una mezcla de 3-bromo-2-cloro-piridina (1,00 g, 5,20 mmol) y piperazina (537 mg, 6,24 mmol) en DMSO (20,0 ml) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se elaboró junto con otra escala igual. El residuo se vertió en agua (150 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~30 %** de EtOAc **/ MeOH**) para obtener 1-(3-bromo-2-piridil)piperazina. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,35-3,27 (m, 4H), 3,10-3,01 (m, 4H). **LCMS** $[M+H]^+$ 242, 244.

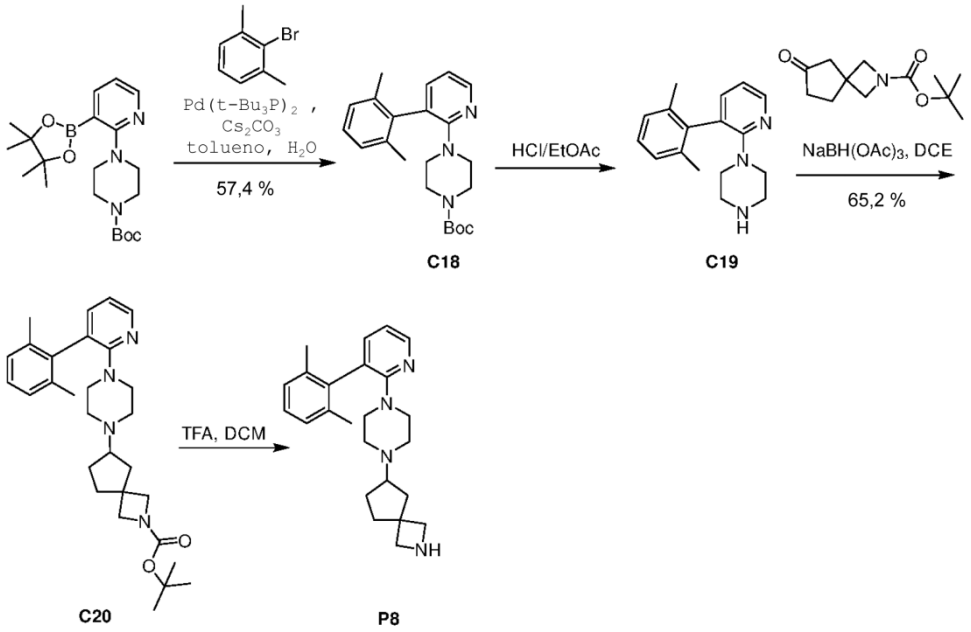
Etapa 2: Síntesis de 6-(4-(3-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo **(C16):** A una mezcla de 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (409 mg, 1,82 mmol) y 1-(3-bromo-2-piridil)piperazina (550 mg, 1,82 mmol) en DCE (10,0 ml) se añadió HOAc (0,100 ml) y $NaBH(OAc)_3$ (1,16 g, 5,45 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El residuo se vertió en $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~15 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,89-3,83 (m, 1H), 3,83-3,78 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,39 (br s, 4H), 2,65 (br s, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,45 (s, 9H). **LCMS** $[M+H]^+$ 451, 453.

Etapa 3: Síntesis de 6-(4-(3-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano **(C17):** A una mezcla de 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de terc-butilo (850 mg, 1,88 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se añadió HCl/1,4-dioxano

(4 M, 4,00 ml) en una porción a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para obtener 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano, que se usó directamente para la siguiente etapa.

Etapa 4: Síntesis de 6-(4-(3-bromopiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P7):** A una mezcla de 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano (1,00 g, 2,85 mmol, sal de HCl) y Et_3N (1,44 g, 14,2 mmol) en DCM (10,0 ml) se añadió carbonocloruro de etilo (970 mg, 8,94 mmol) en una porción a 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. El residuo se vertió en agua (50 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (3 × 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~20 % de MeOH/DCM**) para obtener 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,16-4,10 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,38 (br s, 4H), 2,64 (br s, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,89-1,73 (m, 2H), 1,61-1,54 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 423, 425.

6-[4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano **(P8)**



Etapa 1: Síntesis de 4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (**C18**): Una mezcla de 4-[3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2-piridil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 514 umol), 2-bromo-1,3-dimetil-benceno (114 mg, 617 umol), $Pd(t\text{-}Bu_3P)_2$ (26,3 mg, 51,4 umol), Cs_2CO_3 (502 mg, 1,54 mmol), tolueno (4,50 ml), y H_2O (0,500 ml) se añadió en un tubo sellado en la caja de guantes en gas N_2, después se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 16 horas a 80 °C. Después la mezcla se enfrió hasta 25 °C y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~8 % de EtOAc/éter de petróleo)

para obtener 4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** [M+H]+ 368.

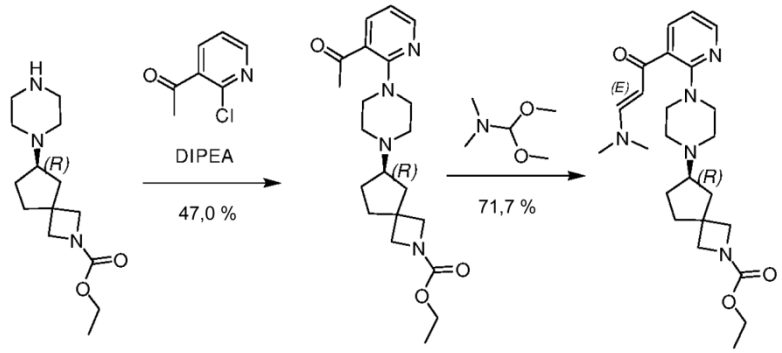
Etapa 2: Síntesis de 1-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazina (**C19**): Una mezcla de 4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 299 umol) en EtOAc (5,00 ml) y después HCl/EtOAc (4 M, 3,00 ml) se añadió a la mezcla a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró al vacío y se usó tal cual en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** [M+H]+ 268.

Etapa 3: Síntesis de 6-[4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (**C20**): Una mezcla de 1-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazina (90,0 mg, 296 umol, sal de HCl) y Et_3N (150 mg, 1,48 mmol) en DCE (5,00 ml) se agitó a 20 °C durante 10 min. Después 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (66,7 mg, 296 umol) se añadió a la mezcla y se agitó a 20 °C durante 20 min. Después AcOH (12,8 mg, 214 umol) y $NaBH(OAc)_3$ (188 mg, 889 umol) se añadieron a la mezcla a 20 °C y se agitó a 20 °C durante 16 horas. Después una solución acuosa de $NaHCO_3$ (10 %, 25 ml) se añadió a la mezcla y la mezcla se extrajo con DCM (50 ml×2), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. La fase orgánica combinada se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~3 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-[3-(2,6-

dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** [M+H]+ 477.

Etapa 4: Síntesis de 6-[4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano (P8): 6-[4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (95,0 mg, 199 umol) se disolvió en DCM (5,00 ml) para obtener una solución clara. Después TFA (0,250 ml, 3,39 mmol) se añadió a la mezcla y se agitó durante 2 horas a 20 °C. La mezcla se concentró al vacío y se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** [M+H]+ 377.

(6R)-6-[4-[3-[(E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-piridil]-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P9)**



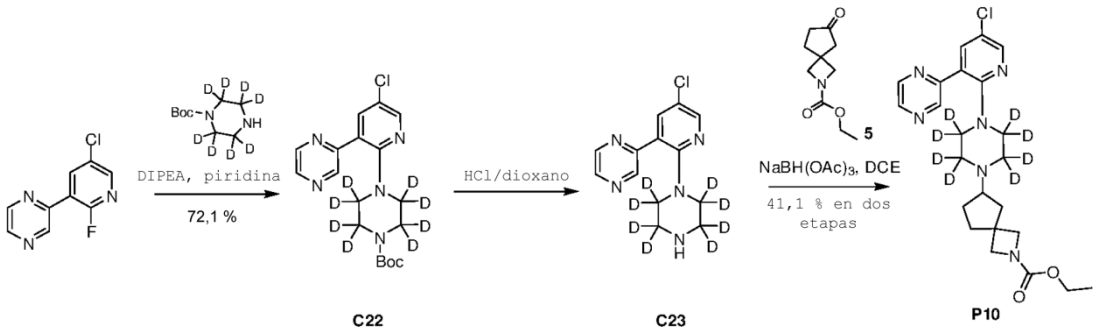
Etapa 1: Síntesis de 6-[4-(3-acetil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-

carboxilato de etilo **(C21):** A una solución de 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 1,12 mmol) en DIPEA (10,0 ml) se añadió 1-(2-cloro-3-piridil)etanona (175 mg, 1,12 mmol) en una porción a 20 °C. La mezcla se calentó hasta 130 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C. A la mezcla se le añadió agua (20 ml), DCM (10 ml) y se agitó durante 5 min y se separó. La fase acuosa se extrajo con DCM (2 × 10 ml). La fase orgánica combinada se concentró a presión reducida a 50 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~5 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-(3-acetil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 - 3,74 (m, 4H), 3,42-3,30 (m, 4H), 2,70-2,45 (m, 8H), 2,15-2,10 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,55-1,53 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 387.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-[(E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-piridil]-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P9)**: Una mezcla de (6R)-6-[4-(3-acetil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (120 mg, 310 umol) y 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (1,20 ml, 9,03 mmol) se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 16

horas a 100 °C. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~8 % de MeOH/DCM**) para obtener (6R)-6-[4-[3-[(E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 442.

6-[4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P10)**



Etapa 1: Síntesis de 4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo **(C22):** Una mezcla de 2-(5-cloro-2-fluoro-3-piridil)pirazina (450 mg, 2,15 mmol) y 2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuteriopiperazina-1-carboxilato de terc-butilo (417 mg, 2,15 mmol) en piridina (10,0 ml) y DIPEA (10,0 ml) se calentó hasta 130 °C y se agitó a 130 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) a 20 °C, después se extrajo con EtOAc (3×50 ml).

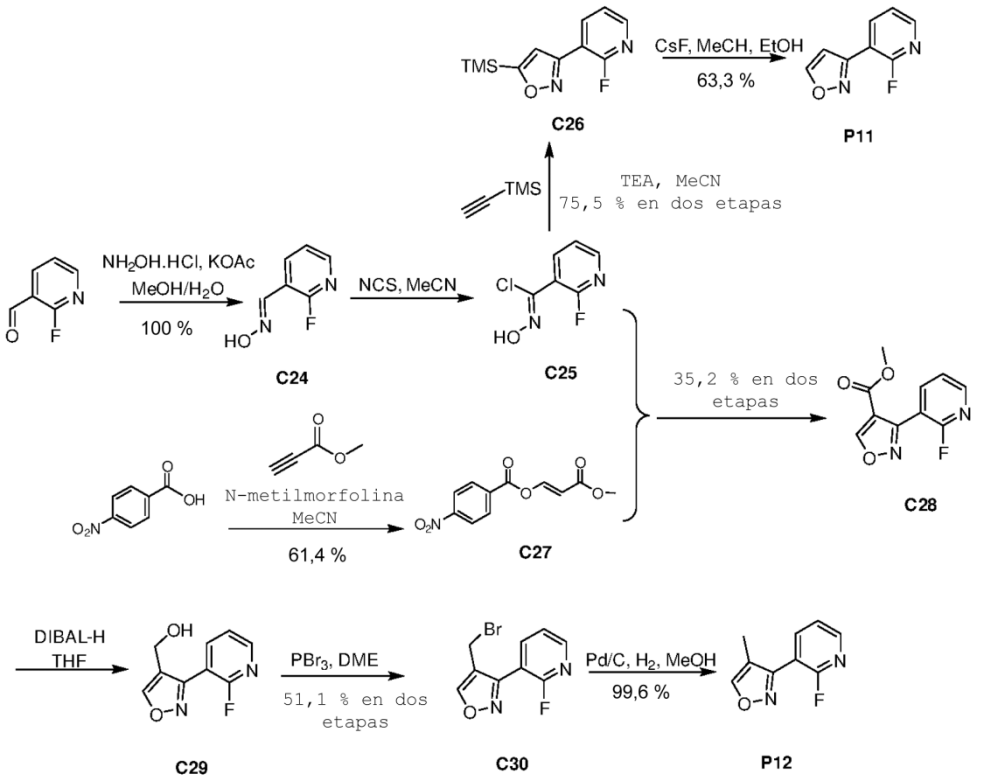
Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~70 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 384.

Etapa 2: Síntesis de 1-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazina **(C23):** A una solución de 4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazina-1-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,56 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) se añadió HCl/EtOAc (4 M, 4,00 ml) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 1-(5-cloro-3-pirazin-2- il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazina. El producto se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** $[M+H]^+$ 284.

Etapa 3: Síntesis de 6-[4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6- octadeuterio-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(P10):** A una solución de 1-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazina (440 mg, 1,55 mmol) y 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (367 mg, 1,86 mmol) en DCE (5,00 ml) se añadió HOAc (9,31 mg,

155 umol) en una porción a 0 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min, después $NaBH(OAc)_3$ (986 mg, 4,65 mmol) se añadió a 0 °C. La mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (50 ml) a 20 °C, después se extrajo con EtOAc (3×50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de MeOH en DCM) para obtener 6-[4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 465.

3-(2-fluoropiridin-3-il)isoxazol **(P11)** y 3-(2-fluoropiridin-3-il)-4-metilisoxazol **(P12)**



Etapa 1: Síntesis de oxima de (E)-2-fluoronicotinaldehído **(C24):** A una solución de 2-fluoropiridina-3-carbaldehído (1,00 g, 7,99 mmol) en MeOH (2,00 ml) se añadió una solución de $NH_2OH•HCl$ (833 mg, 12,0 mmol) y KOAc (1,18 g, 12,0 mmol) en H_2O (7,00 ml). La mezcla se agitó a 15 °C durante 4 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar MeOH. Después al residuo se añadió Na_2CO_3 acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (2 × 50 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (150 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro,

se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener oxima de (*3E*)-2-fluoropiridina-3-carbaldehído. **LCMS** $[M+H]^+$ 141.

Etapa 2: Síntesis de cloruro de (Z)-2-fluoro-N-hidroxinicotinimidoílo **(C25):** La oxima de (*3E*)-2-fluoropiridina-3-carbaldehído (900 mg, 6,42 mmol) se disolvió en MeCN (15,0 ml). Después, una solución de NCS (1,03 g, 7,71 mmol) en MeCN (15,0 ml) se añadió lentamente gota a gota a 15 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 3 horas. La mezcla se usó en la siguiente etapa sin tratamiento.

Etapa 3: Síntesis de 3-(2-fluoropiridin-3-il)-5-(trimetilsilil)isoxazol **(C26):** A una solución de cloruro de (3Z)-2-fluoro-N-hidroxi-piridina-3-carboximidoílo (1,10 g, 6,30 mmol) y etinil(trimetil)silano (1,05 ml, 7,56 mmol) en MeCN (30,0 ml) se añadió TEA (965 ul, 6,93 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener [3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,60-8,41 (m, 1H), 8,30-8,25 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 6,91-6,88 (m, 1H), 0,38 (m, 9H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -68,19. **LCMS** $[M+H]^+$ 237.

Etapa 4: Síntesis de 3-(2-fluoropiridin-3-il)isoxazol **(P11):** A una solución de [3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol-5-il]-trimetil-silano (100 mg, 423 umol) en EtOH (1,00 ml) y MeCN (3,00 ml) se añadió CsF (46,8 ul, 1,27 mmol). La reacción se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con DCM (30 ml) y se lavó con agua (20 ml). La fase orgánica se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~50 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 3-(2-fluoro-3-piridil)-isoxazol. **LCMS** $[M+H]^+$ 165.

Etapa 5: Síntesis de (E)-3-metoxi-3-oxoprop-1-en-1-il 4-nitrobenzoato **(C27):** Ácido 4-nitrobenzoico (3,00 g, 17,9 mmol) y metil prop-2-inoato (1,64 ml, 19,7 mmol) se disolvieron en MeCN (30,0 ml) y N-metilmorfolina (990 ul, 8,98 mmol) se añadió. Después la mezcla se agitó a 40 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar MeCN. El residuo se agitó en MTBE (100 ml) durante 30 min a 20 °C, después la mezcla se filtró. La torta de filtración recolectada se secó a presión reducida para obtener [(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil] 4-nitrobenzoato. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,52 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H), 8,37-8,30 (m, 4H), 5,98 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 3,80 (s, 3H).

Etapa 6: Síntesis de 3-(2-fluoropiridin-3-il)isoxazol-4-carboxilato de metilo **(C28):** A una solución de cloruro de (3Z)-2-fluoro-N-hidroxi-piridina-3-

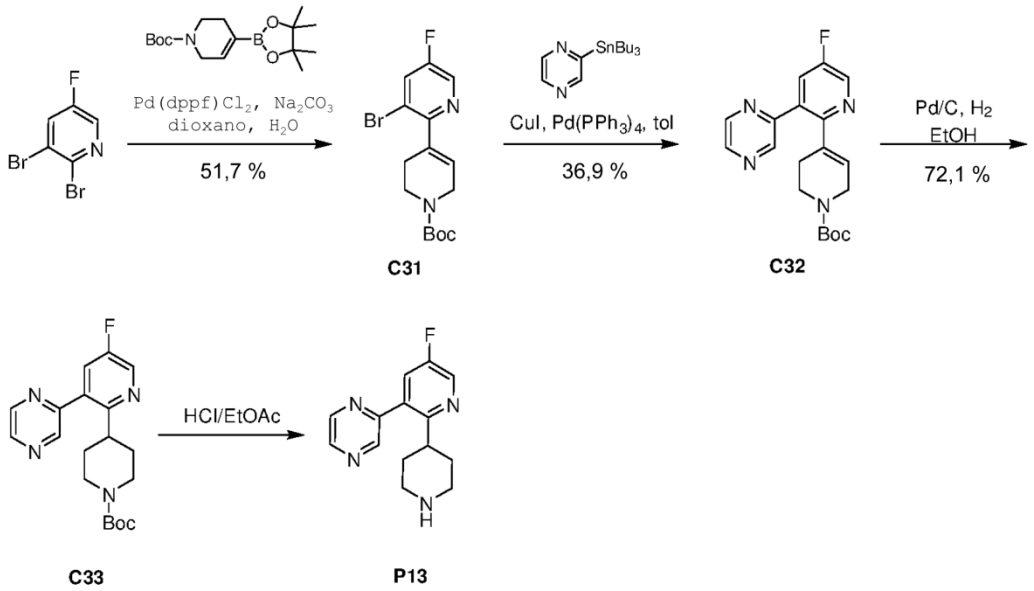
carboximidoilo (1,25 g, 7,16 mmol) en MeCN se añadió una solución de [(E)-3-metoxi-3-oxo-prop-1-enil] 4-nitrobenzoato (1,05 ml, 7,88 mmol) en DCM (20,0 ml). Después TEA (1,10 ml, 7,88 mmol) se añadió en una porción. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de metilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 223.

Etapa 7: Síntesis de (3-(2-fluoropiridin-3-il)isoxazol-4-il)metanol **(C29):** Una solución de 3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol-4-carboxilato de metilo (690 mg, 3,11 mmol) en THF (20,0 ml) se enfrió hasta -30 °C en un baño de hielo seco. Después DIBAL-H en tolueno (1 M, 12,4 ml) se añadió gota a gota y la mezcla se agitó a -30 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml) a -30 °C hasta 20 °C. Después la mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener [3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol-4-il]metanol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,60-8,53 (m, 1H), 8,41-8,31 (m, 1H), 8,16-8,10 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 2H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -67,89.

Etapa 8: Síntesis de 4-(bromometil)-3-(2-fluoropiridin-3-il)isoxazol **(C30):** A una solución de [3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol-4-il]metanol (348 mg, 1,79 mmol) en DME (6,00 ml) se añadió gota a gota PBr_3 (1,21 g, 4,48 mmol) a 0 °C. Después esta mezcla se agitó a 20 °C durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se neutralizó con $NaHCO_3$ acuoso saturado a pH = 7,0. A esta mezcla se añadieron DCM (20 ml) y H_2O (10 ml), se agitó y se separó. La capa acuosa se extrajo con DCM (20 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$ anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(bromometil)-3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol. **LCMS** $[M+H]^+$ 257, 259.

Etapa 9: Síntesis de 3-(2-fluoropiridin-3-il)-4-metilisoxazol **(P12):** Una mezcla de 4-(bromometil)-3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol (100 mg, 389 umol) y 10 % de Pd/C húmedo (50,0 mg) en MeOH (4,00 ml). La mezcla se desgasificó y se purgó con gas H_2 tres veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 horas bajo gas H_2 (15 psi). La mezcla se filtró y se concentró a presión reducida para obtener 3-(2-fluoro-3-piridil)-4-metil-isoxazol, que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** $[M+H]^+$ 179.

2-(5-fluoro-2-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazina **(P13)**



Etapa 1: Síntesis de 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo **(C31):** A una mezcla de 2,3-dibromo-5-fluoro-piridina (500 mg, 1,96 mmol) y 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (606 mg, 1,96 mmol), Na_2CO_3 (415 mg, 3,92 mmol) en 1,4-dioxano (10,0 ml) y H_2O (2,00 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$226 mg, 196 umol) a 20 °C. Después la mezcla se purgó con N_2 3 veces a 20 °C. La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 horas en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-

carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR** (**$CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,4 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,98 (br s, 1H), 4,13-4,07 (m, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 2,57-2,50 (m, 2H), 1,49 (s, 9H). **LCMS** $[M+H-56]^+$ 304.

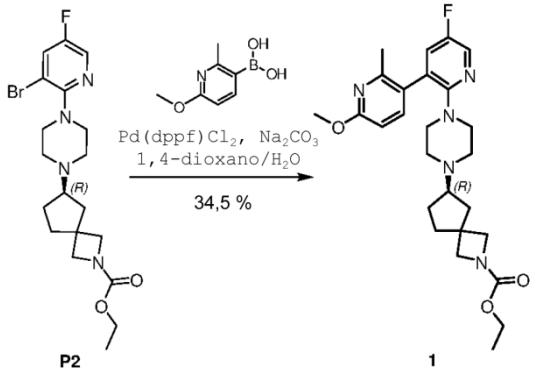
Etapa 2: Síntesis de 4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo **(C32):** Una mezcla de 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridin-1-carboxilato de terc-butilo (280 mg, 783 umol), tributil(pirazina-2-il)estanano (289 mg, 783 umol), $Pd(PPh_3)_4$ (90,6 mg, 78,4 umol), CuI (14,9 mg, 78,4 umol) en tolueno (3,00 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 3 veces a 20 °C. Después la mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó a 110 °C durante 16 horas en una atmósfera de N_2. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~50 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** $[M+H-100]^+$ 257.

Etapa 3: Síntesis de 4-(5-fluoro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(C33):** Una mezcla de 4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-3,6-dihidro-2H-piridina-1-carboxilato de terc-butilo (124 mg, 347 umol), Pd/C húmedo (50,0 mg, 10 % en peso) en EtOH (5,00 ml) se desgasificó y se purgó con gas H_2 3 veces, y después la mezcla se agitó a 50 °C durante 24 horas en gas

H_2 (40 psi). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~30 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** $[M+H-100]^+$ 259.

Etapa 4: Síntesis de 2-(5-fluoro-2-(piperidin-4-il)piridin-3-il)pirazina **(P13):** Una mezcla de 4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (90,0 mg, 251 umol) y HCl/1,4-dioxano (5,00 ml, 4M) se agitó a 20 °C durante 2 horas en N_2. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener 2-[5-fluoro-2-(4-piperidil)-3-piridil]pirazina, que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** $[M+H]^+$ 259.

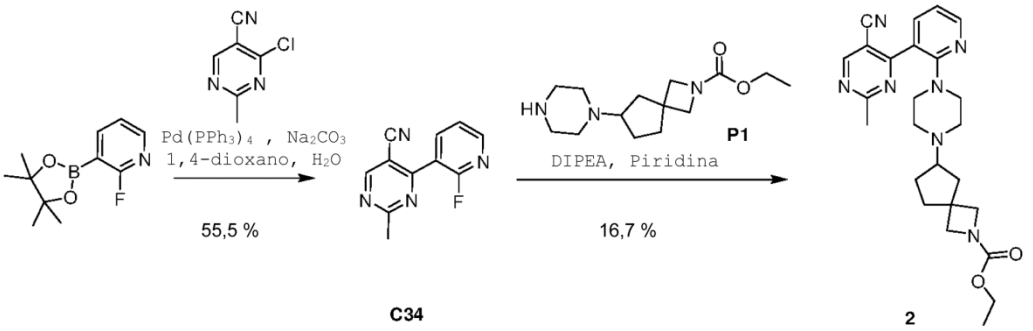
Ejemplo 1: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)-2-piridil]-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**1**)



P2 1

Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)-2-piridil]-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(1)**: Una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo (40,0 mg, 90,6 umol), ácido (6-metoxi-2-metil-3-piridil)borónico (22,7 mg, 136 umol), $Pd(dppf)Cl_2$ (6,63 mg, 9,06 umol), Na_2CO_3 (28,8 mg, 272 umol) en 1,4-dioxano (2,00 ml) y H_2O (0,500 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 3 veces. La mezcla se agitó a 90 °C durante 2 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida para eliminar el solvente y obtener un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge 150×25 mm 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: (53 %-83 %, 9 min) para obtener (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(6-metoxi-2-metil-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,03 (br s, 4H), 2,49 (br s, 1H), 2,34 (s, 7H), 2,06 (br dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,74 (m, 4H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -138,654. **LCMS** $[M+H]^+$ 484.

Ejemplo 2: Síntesis de 6-(4-(3-(5-ciano-2-metilpirimidin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(2)**



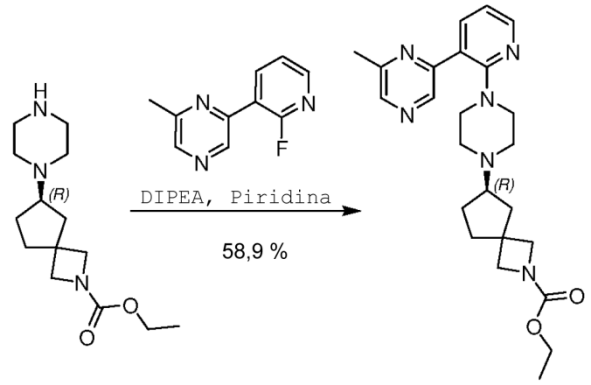
C34 2

Etapa 1: Síntesis de 4-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-pirimidina-5-carbonitrilo **(C34):** A una mezcla de 2-fluoro-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridina (435 mg, 1,95 mmol), 4-cloro-2-metil-pirimidina-5-carbonitrilo (200 mg, 1,30 mmol) y Na_2CO_3 (414 mg, 3,91 mmol) en 1,4-dioxano (4,00 ml) y H_2O (0,50 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (150 mg, 130 umol) en una porción a 20 °C. La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se enfrió hasta 20 °C y se añadió DCM (20 ml). La mezcla se lavó con salmuera (20 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~10 %** de EtOAc **/éter de petróleo**)

para obtener 4-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-pirimidina-5-carbonitrilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 215.

Etapa 2: Síntesis de 6-[4-[3-(5-ciano-2-metil-pirimidin-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il] -2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(2):** A una mezcla de 4-(2-fluoro-3-piridil)-2-metil-pirimidina-5-carbonitrilo (130 mg, 607 umol), 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (194 mg, 728 umol) se añadió DIPEA (3,00 ml) y piridina (3,00 ml) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el crudo como un aceite marrón. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: (26 %-56 %, 8 min) para obtener 6-[4-[3-(5-ciano-2-metil-pirimidin-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,91 (s, 1H), 8,43 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,75 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,22-3,13 (m, 4H), 2,89 (s, 3H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,50-2,39 (m, 4H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,73-1,68 (m, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 462.

Ejemplo 3: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(6-metilpirazin-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(3)**

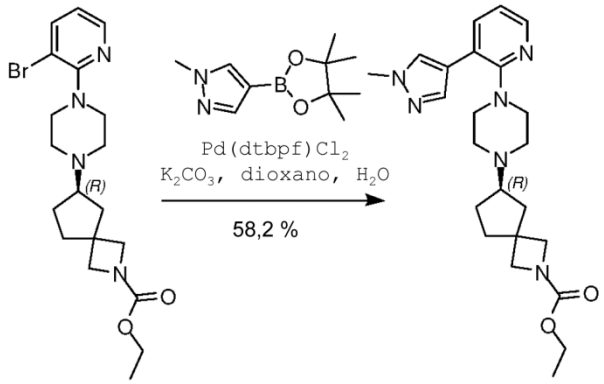


P1A 3

Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(6-metilpirazin-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**3**): Una mezcla de 2-(2-fluoro-3-piridil)-6-metil-pirazina (50,0 mg, 264 umol), (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (70,7 mg, 264 umol), DIPEA (1,00 ml) y piridina (1,00 ml) se calentó hasta 130 °C y se agitó durante 16 horas a 130 °C. La mezcla de reacción se concentró al vacío para obtener el crudo como un aceite marrón. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18 150×30 mm×5um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 40 %-70 %, 7 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(6-metilpirazin-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$**

400 MHz) δ_H = 9,03 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,64 (s, 3H), 2,60-2,38 (m, 5H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 437.

Ejemplo 4: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**4**)

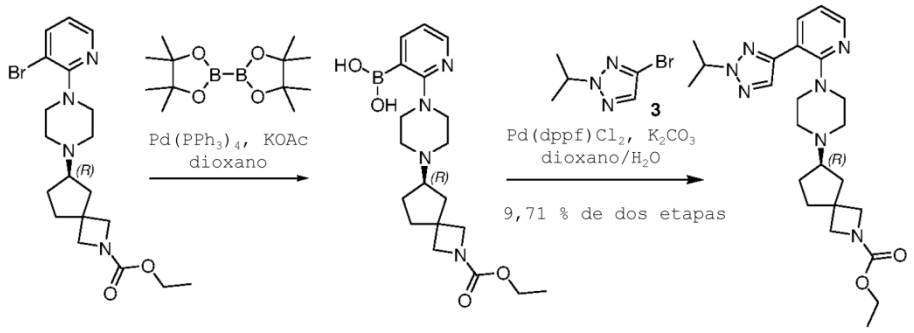


P3 **4**

Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(4):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 118 umol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)pirazol

(24,6 mg, 118 umol) en 1,4-dioxano (2,00 ml) y H_2O (400 ul) se añadió $PdCl_2$(dtbpf) (7,70 mg, 11,8 umol) y K_2CO_3 (32,7 mg, 236 umol) en una porción a 20 °C. Después la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se concentró a presión reducida a 50 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 26 %-50 %, 8 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,94 (m, 3H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,28-3,02 (m, 4H), 2,74-2,31 (m, 5H), 2,16-2,08 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 425.

Ejemplo 5: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(2-isopropiltriazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(5)**



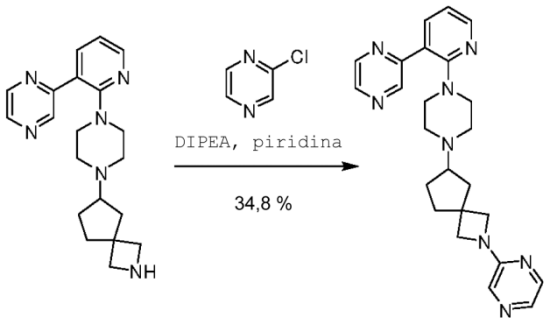
P3 C35 5

Etapa 1: Síntesis de ácido (R)-(2-(4-(2-(etoxicarbonil)-2-azaespiro[3.4]octan-6-il)piperazin-1-il)piridin-3-il)borónico **(C35):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 236 umol) y 4,4,5,5-tetrametil-2-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxa-borolan-2-il)-1,3,2-dioxaborolano (112 mg, 472 umol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_4$ (27,3 mg, 23,6 umol) y KOAc (46,4 mg, 472 umol) en una porción a 25 °C. Después la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 16 horas en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta 25 °C. La mezcla de reacción se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(2-isopropiltriazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(5):** Una mezcla de ácido [2-[4-[(6R)-2-etoxicarbonil-2-azaespiro[3.4]octan-6-il]piperazin-1-il]-3-piridil]borónico (91,7 mg, 236 umol) en 1,4-dioxano se añadió 4-bromo-2-isopropil-triazol (49,4 mg, 260 umol), H_2O (500 ul), $Pd(dppf)Cl_2$ (17,3 mg, 23,62 umol) y K_2CO_3 (65,3 mg, 472 umol) a 25 °C. Después la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 12 horas en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25 °C y se añadió DCM (5 ml) y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida a 50 °C. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O)-ACN]; % de B: (45 %-75 %, 7 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(2-isopropiltriazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,90-4,83 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,75 (m,

4H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,61-2,50 (m, 5H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 6H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,24 (m, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 454.

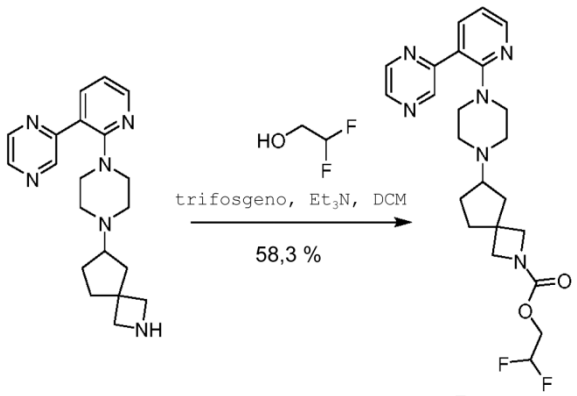
Ejemplo 6: Síntesis de 2-pirazin-2-il-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil) piperazin-1-il] -2-azaespiro[3.4]octano **(6)**



Síntesis de 2-(pirazin-2-il)-6-(4-(3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano **(6):** Una solución de 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano (50,0 mg, 143 umol) y 2-cloropirazina (15,3 ul, 171 umol) en DIPEA (2,50 ml, 14,3 mmol) y piridina (1,25 ml, 15,5 mmol) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O)-ACN]; % de B: 23 %-53 %, 7 min) para obtener 2-pirazin-2-il-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil) piperazin-1-il] -2-azaespiro[3.4]octano.

^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H = 9,25 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 8,65 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* =2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,04-7,89 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* =5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,00-3,90 (m, 4H), 3,17 (t, *J* =4,0 Hz, 4H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,48 (d, *J* = 4,0 Hz, 4H), 2,18 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,04-2,00 (m, 1H), 1,96-1,87 (m, 2H), 1,78 (dd, *J* = 9,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 429.

Ejemplo 7: Síntesis de 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil) piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de 2,2-difluoroetilo (7)



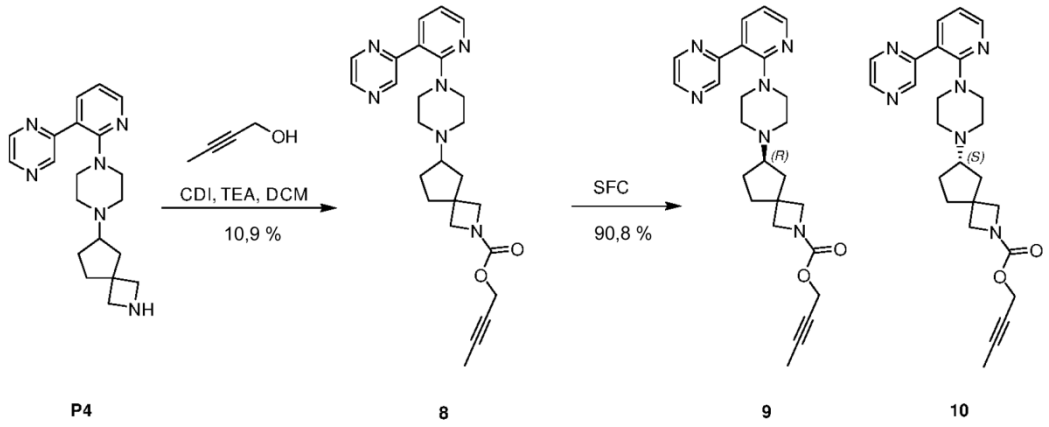
P4 **7**

Síntesis de 6-(4-(3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de 2,2-difluoroetilo **(7):** Una solución de 2,2-difluoroetanol (719 ul, 12,2 mmol), carbonato de bis(triclorometilo)

(1,22 g, 4,11 mmol) y DMF (93,8 ul, 1,22 mmol) en DCM (6,00 ml) se enfrió hasta 0 °C. Se añadió Et_3N (1,70 ml, 12,2 mmol) y se agitó a 20 °C durante 3 horas. Después se añadió una solución de 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3,4]octano (100 mg, 285 umol) y Et_3N (119 ul, 856 umol) en DCM (4,00 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con Na_2CO_3 acuoso saturado (20 ml), salmuera (20 ml), después se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [Agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)- CAN]; % de B: 35 %-65 %, 7 min) para obtener 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de 2,2-difluoroetilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (s, 1H), 8,67 (dd, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* =2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,06-5,77 (m, 1H), 4,26-4,18 (m, 2H), 3,92-3,81 (m, 4H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,55-2,45 (m, 5H), 2,08 (dd, *J* =4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 1H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -126,01. **LCMS** $[M+H]^+$ 459.

Ejemplos 8, 9 y 10: Síntesis de 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-

carboxilato de but-2-inilo **(8)**, (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de but-2-inilo **(9)** y (6S)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de but-2-inilo **(10)**



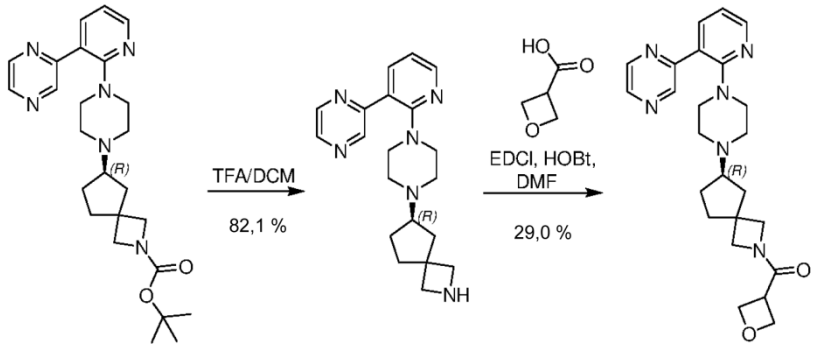
Etapa 1: Síntesis de 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de but-2-inilo ***(8):*** Una solución de but-2-in-1-ol (21,0 mg, 300 umol) y CDI (48,6 mg, 300 umol) en DCM (2,00 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después se añadió Et_3N (36,4 mg, 360 umol) y 6-[4-(3-pirazina-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3,4]octano (105 mg, 300 umol) en DCM (1,00 ml). Después la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con DCM (40 ml), se lavó con $NaHCO_3$ acuoso saturado (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó

mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 75×30 mm×3 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 37 %-67 %, 7 min) para obtener 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de but-2-inilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,65-4,60 (m, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,61-2,50 (m, 1H), 2,50-2,40 (m, 3H), 2,49-2,40 (m, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 6H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 447.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de but-2-inilo **(9)** y (6S)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de but-2-inilo **(10):** 6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de but-2-inilo (500 mg, 1,12 mmol) se purificó mediante SFC (columna: Phenomenex-Cellulose-2 (250 mm×30 mm, 10 um); fase móvil: [0,1 % de NH_3H_2O EtOH]; % de B: 40 %-40 %, min) para obtener el **Pico 1** de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de but-2-inilo y el **Pico 2** de (6S)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de but-2-inilo. **Pico 1: ^{1}H NMR**

($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H = 9,23 (br s, 1H), 8,65 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,33 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,97 (m, 1H), 4,62 (br s, 2H), 3,94-3,73 (m, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,65-2,35 (m 5H), 2,07 (br s, 1H), 1,96-1,75 (m, 6H), 1,67 (br s, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 447. **Pico 2: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (br s, 1H), 8,66 (br s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 4,62 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,46 (br s, 5H), 2,08 (br s, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,68 (br s, 1H), 1,53-1,44 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 447.

Ejemplos 11 y 12: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano **(11)** y oxetan-3-il-[(6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octan-2-il]metanona **(12)**



C5A 11 12

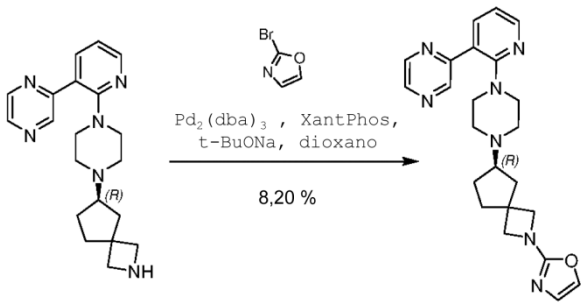
Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano **(11):** A una

solución de (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4] octano-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 444 umol) en DCM (4,00 ml) se añadió TFA (1,00 ml, 13,5 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. La mezcla se ajustó a pH = 9 con 10 % de NaOH acuoso. La mezcla se extrajo con DCM (2 x 50 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida para obtener (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 3,74-3,30 (m, 4H), 3,15 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,46 (s, 5H), 2,07-1,69 (m, 4H), 1,61 (dd, *J* = 10,0, 12,4 Hz, 1H), 1,50-1,36 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 351.

Etapa 2: Síntesis de oxetan-3-il-[(6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octan-2-il]metanona **(12):** Una mezcla de ácido oxetano-3-carboxílico (8,74 mg, 85,6 umol), EDCI (24,62 mg, 128,40 umol), HOBt (3,47 mg, 25,7 umol) y DIPEA (45,0 ul, 257 umol) en DMF (1,00 ml) se agitó a 20 °C durante 0,5 horas. Después (6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano (30,0 mg, 85,6 umol) se añadió a la mezcla y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 um;

fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN];% de B: 13 %-43 %, 9 min) para obtener oxetan-3-il-[(6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octan-2-il] metanona.**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,33 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 4,94-4,84 (m, 2H), 4,72 (dd, *J* = 6,4, 8,0 Hz, 2H), 3,95-3,73 (m, 5H), 3,16 (br s, 4H), 2,67-2,32 (m, 5H), 2,17-1,99 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 435.

Ejemplo 13: Síntesis de 2-[(6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octan-2-il]oxazol de etilo **(13)**

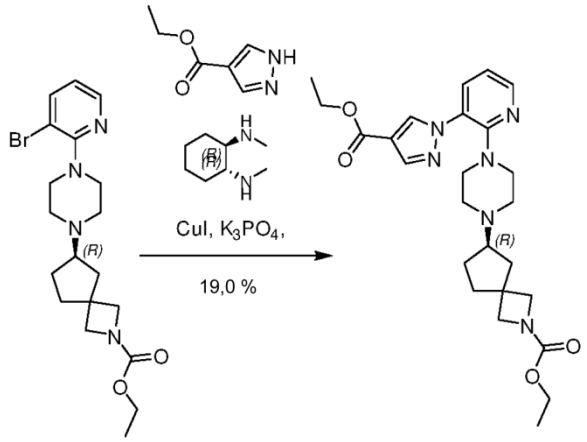


11 13

Síntesis de 2-[(6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octan-2-il]oxazol de etilo **(13)**: A una solución de (6R)-6-[4-(3-pirazina-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano (96,0 mg, 274 umol) y 2-bromooxazol (48,6 mg, 329 umol) en

1,4-dioxano (2,00 ml) se añadió t-BuONa (79,0 mg, 822 umol), XantPhos (19,0 mg, 32,8 umol) y $Pd_2(dba)_3$ (25,1 mg, 27,4 umol) a 20 °C. La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. Después la mezcla se agitó a 90 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con THF (15 ml). Después, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 25 %-55 %, 25 min) para obtener 2-[(6R)-6-[4-(3-pirazin-2-il-2-piridil)-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octan-2-il]oxazol. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 4,01-3,93 (m, 2H), 3,93-3,88 (m, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,60-2,43 (m, 5H), 2,16 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 2H), 1,74 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,52 (s, 1H). **LCMS** $[M+H]^+$ 418.

Ejemplo 14: Síntesis de 6R)-6-[4-[3-(4-etoxicarbonilpirazol-1-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato **(14)**

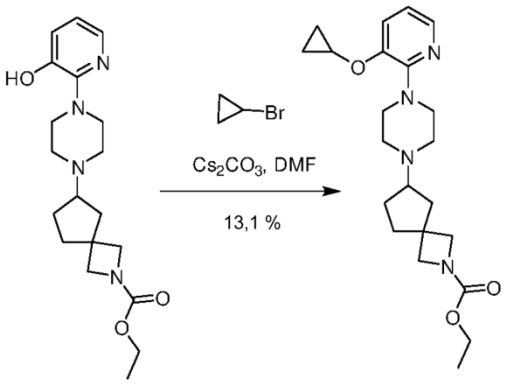


P3 14

Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(4-etoxicarbonilpirazol-1-il)-2-piridil]piperazin-1- il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(14)**: A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 118 umol), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (24,8 mg, 177 umol) y (1R,2R)-N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (3,36 mg, 23,6 umol) en DMF (1,00 ml) se añadió CuI (2,25 mg, 11,8 umol) y K_3PO_4 (75,2 mg, 354 umol) en una porción a 20 °C. Después la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 130 °C y se agitó a 130 °C durante 16 horas en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se enfrió hasta 25 °C, se añadió DCM (3,00 ml) y

se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida a 50 °C. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O)-ACN]; % de B: 32 %-62 %, 8 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(4-etoxicarbonilpirazol-1-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,50 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,35 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,72 (m, 4H), 3,05-2,94 (m, 4H), 2,58-2,39 (m, 5H), 2,09 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,94-1,77 (m, 3H), 1,68 (dd, *J* = 9,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,52-1,47 (m, 1H), 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 483.

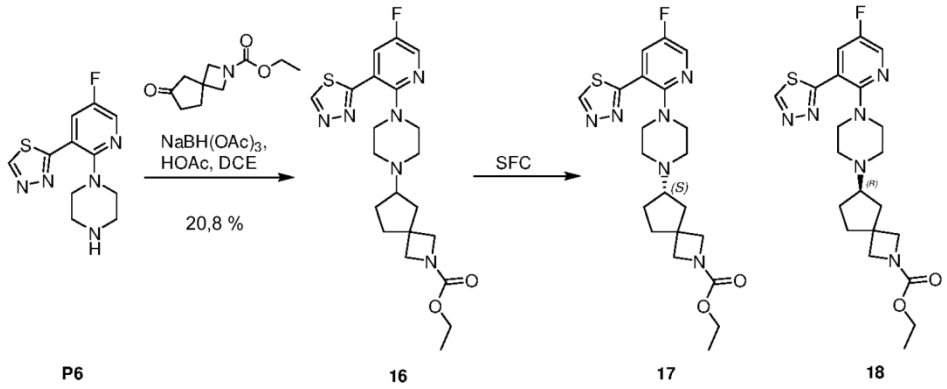
Ejemplo 15: Síntesis de 6-[4-[3-(ciclopropoxi)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(15)**



P5 **15**

Síntesis de 6-[4-[3-(ciclopropoxi)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(15):** Una mezcla de 6-[4-(3-hidroxi-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (80,0 mg, 222 umol), bromociclopropano (269 mg, 2,22 mmol, 178 ul) y Cs_2CO_3 (217 mg, 666 umol) en DMA (3,00 ml) se calentó hasta 130 °C y se agitó a 130 °C durante 14 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y DCM (20,0 ml) se añadió a la mezcla, se filtró y se concentró al vacío para obtener el producto crudo (100 mg). El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 35 %-61 %, 8 min). Después, las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 6-[4-[3-(ciclopropoxi)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,88 (dd, *J* = 1,2 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,87 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,74-3,68 (m, 1H), 3,60-3,16 (m, 4H), 2,81-2,41 (m, 5H), 2,20-2,09 (m, 1H), 2,02-1,88 (m, 2H), 1,87-1,65 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,85-0,75 (m, 4H). **LCMS** $[M+H]^+$ 401.

Ejemplos 16, 17 y 18: Síntesis de 6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(16)**, (6S)-6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(17)** y (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(18)**



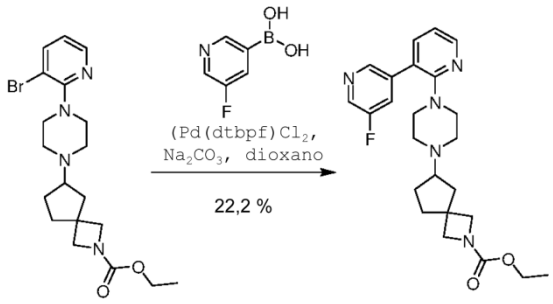
Etapa 1: Síntesis de 6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(16)**: Una mezcla de 2-(5-fluoro-2-piperazin-1-il-3-piridil)-1,3,4-tiadiazol (60,0 mg, 226 umol) y 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (37,2 mg, 188 umol) en DCE (2,00 ml) se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después AcOH (5,66 mg, 94,2 umol) y $NaBH(OAc)_3$ (120 mg, 565 umol) se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se

agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se vertió sobre $NaHCO_3$ acuoso saturado (30 ml) y se agitó durante 5 min. La mezcla se extrajo con DCM (3 x 30 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~3 % de MeOH/DCM) para obtener un crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18 80 × 40 mm × 3 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O)-ACN]; % de B: 36 %-66 %, 8 min) para obtener 6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4] octano-2-carboxilato. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21 (s, 1H), 8,33 (br d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,11 (br s, 4H), 2,66 (br s, 5H), 2,15 (br s, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,76 (br s, 1H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H).**^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -132,678. **LCMS** $[M+H]^+$ 447.

Etapa 2: Síntesis de (6S)-6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(17)** y (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(18):** 6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4] octano-2-carboxilato de etilo (150 mg, 336 umol) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL

CHIRALCEL OD-H (250 mm×30 mm,5 um); fase móvil: [0,1 % de NH_3H_2O EtOH]; % de B: 30 %-30 %, min) para obtener el **Pico 1** de (6S)-6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo, y el **Pico 2** de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(1,3,4-tiadiazol-2-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 1: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,75 (m, 4H), 3,10 (s, 4H), 2,65(s, 5H), 2,13 (br s, 1H), 2,01-1,78 (m, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -132,66. **LCMS** $[M+H]^+$ 447. **Pico 2: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21 (s, 1H), 8,33 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,75 (m, 4H), 3,10 (s, 4H), 2,65(s, 5H), 2,13 (br s, 1H), 2,01-1,78 (m, 3H), 1,74 (s, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -132,66. **LCMS** $[M+H]^+$ 447.

Ejemplo 19: Síntesis de 6-(4-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(19)**

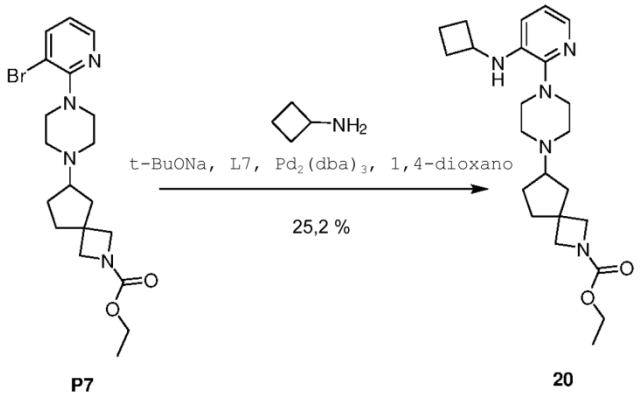


P7 19

Síntesis de 6-(4-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(19):** A una mezcla de 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 118 umol), ácido (5-fluoro-3-piridil)borónico (33,3 mg, 236 umol) y Na_2CO_3 (37,6 mg, 354 umol) en 1,4-dioxano (4,00 ml) y H_2O (1,00 ml) se añadió [1,1'-bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (7,70 mg, 11,8 umol) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. Después la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×um. Condición: agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN. B de inicio: 26; B

de final: 56. Tiempo de gradiente (min): 8. Tiempo de espera de 100 % de B (min): 3. Velocidad de flujo (ml/min): 30) para obtener 6-[4-[3-(5-fluoro-3-piridil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR (CDCl$_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,66 (s, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (br d, *J* =9,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* =4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,65-2,34 (m, 5H), 2,10 (br dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 440.

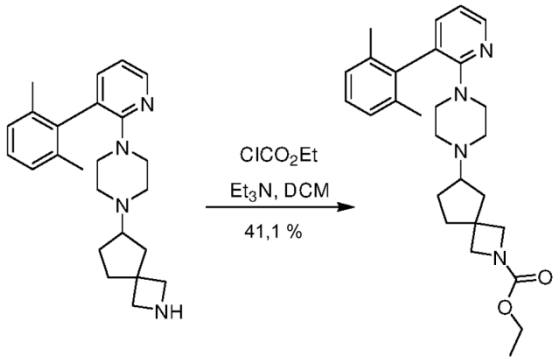
Ejemplo 20: Síntesis de 6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3,4]octano-2-carboxilato de etilo **(20)**



Síntesis de 6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3,4]octano-2-

carboxilato de etilo **(20):** Una mezcla de 6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 118 umol), ciclobutanamina (42,0 mg, 590 umol), t-BuONa (34,1 mg, 354 umol), 2-[bis(3,5-trifluorometilfenilfosfino)-3,6-dimetoxi]-2,6-dimetilamino-1,1-bifenilo (L7, 8,93 mg, 11,8 umol) y $Pd_2(dba)_3$ (10,8 mg, 11,8 umol) en 1,4-dioxano (3,00 ml). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. Después la mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y DCM (5 ml) se añadió a la mezcla, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm ×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 48 %-72 %, 8 min). Después, las fracciones que contenían el producto se combinaron, se concentraron al vacío y se liofilizaron para obtener 6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,70 (d, *J* = 0,4 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,69 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,33-4,21 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,33-3,29 (m, 4H), 3,28-2,50 (m, 4H), 2,50-2,35 (m, 2H), 2,21-2,09 (m, 1H), 1,99-1,90 (m, 2H), 1,90-1,72 (m, 6H), 1,68-1,60 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 414.

Ejemplo 21: Síntesis de 6-[4-[3-(2, 6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(21)**

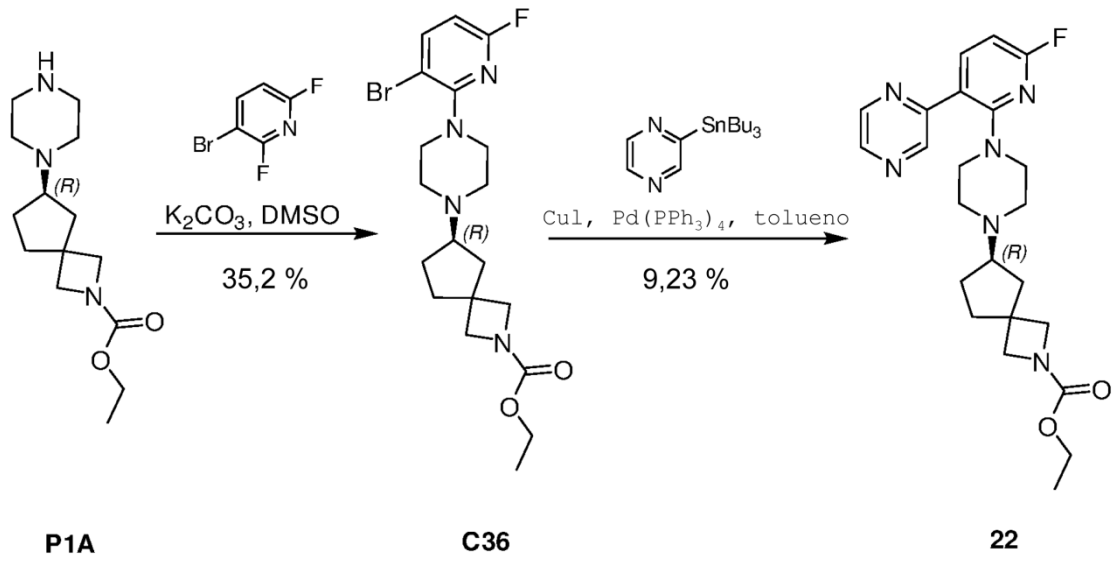


P8 21

Síntesis de 6-[4-[3-(2, 6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(21):** Una mezcla de 6-[4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano (75,0 mg, 199 umol, sal de TFA), TEA (60,5 mg, 598 umol) en DCM (5,00 ml) a 0-5 °C. Después carbonocloruro de etilo (340 mg, 3,13 mmol) se añadió gota a gota a la mezcla a 0-5 °C. Después la mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 5 horas. La reacción se inactivó lentamente con $NaHCO_3$ acuoso (10 %, 25 ml) y después se extrajo con DCM (50 ml). La fase orgánica se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; %

de B: 53 %-77 %, 8 min) para obtener 6-[4-[3-(2,6-dimetilfenil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,19-7,14 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 2H), 6,87 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,76-3,69 (m, 2H), 3,18-3,06 (m, 4H), 2,54-2,33 (m, 1H), 2,31-2,16 (m, 4H), 2,08 (s, 6H), 2,04-1,99 (m, 1H), 1,91-1,75 (m, 3H), 1,69-1,61 (m, 1H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 449.

Ejemplo 22: Síntesis de (6R)-6-[4-(6-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(22)**



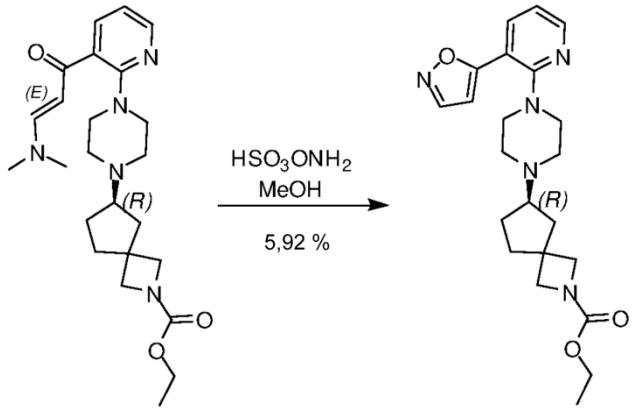
Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-bromo-6-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-

2-carboxilato de etilo **(C36):** A una solución de 3-bromo-2,6-difluoro-piridina (100 mg, 516 umol) en DMSO (3,00 ml) y K_2CO_3 (214 mg, 1,55 mmol) se añadió (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (152 mg, 567 umol) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se desgasificó y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) a 20 °C, después se extrajo con EtOAc (3×100 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener el residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~100 %** de EtOAc**/éter de petróleo**) para obtener (6R)-6-[4-(3-bromo-6-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 441, 443.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-(6-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(22):** A una solución de (6R)-6-[4-(3-bromo-6-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 227 umol) en tolueno (3,00 ml), $Pd(PPh_3)_4$ (26,2 mg, 22,7 umol) y CuI (14,9 mg, 78,4 umol) en tolueno (3,00 ml) se añadió tributil(pirazin-2-il)estanano (100 mg, 272 umol) en una porción a 20 °C en

una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se calentó hasta 110 °C y se agitó a 110 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 ml) a 20 °C, después se extrajo con EtOAc (3×100 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (100 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150×25 mm×5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O+NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 45 %-75 %,7 min) para obtener (6R)-6-[4-(6-luoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,11 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,76-8,61 (m, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,94 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,56 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,69 (m, 4H), 3,30-3,05 (m, 4H), 2,73-2,32 (m, 5H), 2,07 (dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,51 (s, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -67,666. **LCMS** $[M+H]^+$ 441.

Ejemplo 23: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-isoxazol-5-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(23)**

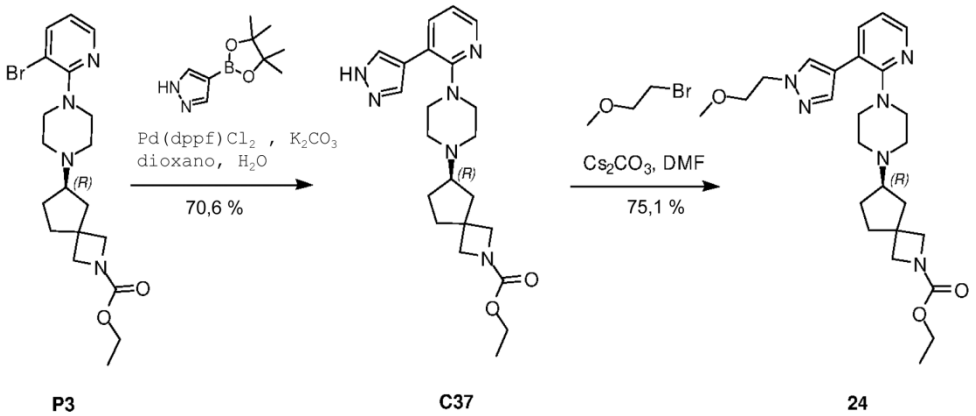


P9 23

Síntesis de (6R)-6-[4-(3-isoxazol-5-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(23):** Una mezcla de (6R)-6-[4-[3-[(E)-3-(dimetilamino)prop-2-enoil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 226 umol) en MeOH anhidro (2,00 ml) se enfrió hasta 0-5 °C en un baño de agua helada, después una solución de sulfato de amino hidrógeno (28,2 mg, 249 umol) en MeOH anhidro (1,00 ml) se añadió gota a gota a 0-5 °C. Después la mezcla se dejó calentar hasta 20 °C y se agitó durante 20 horas a 20 °C. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida. Al residuo se añadió NH_4Cl acuoso saturado (10 ml) y se extrajo con DCM (2 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml),

se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el residuo como un aceite marrón. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Xtimate C18 100×30 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,225 % de FA)-ACN]; % de B: 5 %-35 %, 8 min) para obtener (6R)-6-[4-(3-isoxazol-5-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,41-8,30 (m, 2H), 8,02 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,81 (s, 1H), 4,12 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,97-3,73 (m, 4H), 3,24 (br s, 4H), 2,59 (br s, 5H), 2,16 (br dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,03-1,82 (m, 3H), 1,80-1,70 (br s, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 412.

Ejemplo 24: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(24)**



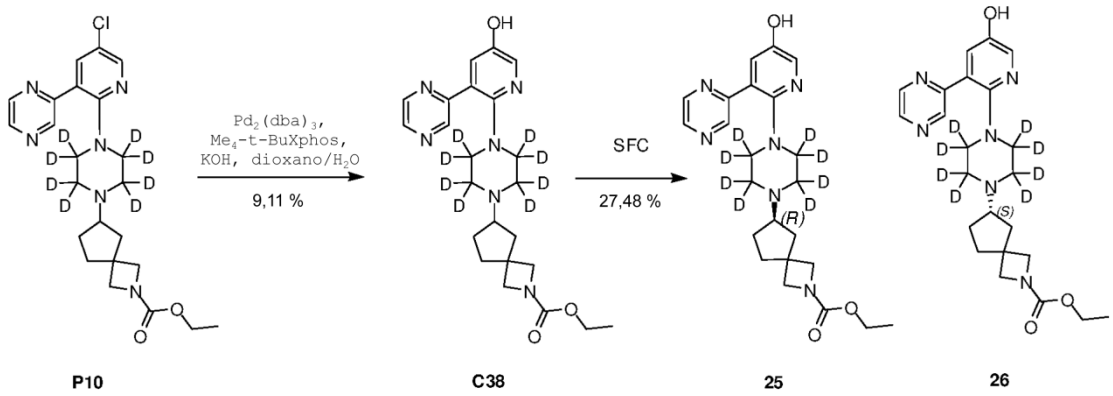
P3 C37 24

Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(1H-pirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C37):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 709 umol), 4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)pirazol-1-carboxilato de terc-butilo (208 mg, 709 umol), K_2CO_3 (196 mg, 1,42 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) y agua (1,00 ml) se añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (51,9 mg, 70,9 umol) en una porción en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. Después la mezcla se agitó durante 4 horas a 100 °C. La mezcla de reacción se filtró y la torta de filtración se lavó con DCM (3 x 15 ml). Después, el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~5 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1H-pirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 411.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(24):** Una mezcla de (6R)-6-[4-[3-(1H-pirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo (40 mg, 97,4 umol), 1-bromo-2-metoxi-etano (16,2 mg, 117 umol), Cs_2CO_3 (63,5 mg, 195 umol) en

DMF (2,00 ml) se agitó a 85 °C durante 12 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para obtener un producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: (27 %-57 %, 7 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-[1-(2-metoxietil)pirazol-4-il]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,32 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 4H), 3,36 (s, 3H), 3,17 (s, 4H), 2,54 (s, 5H), 2,11 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,73 (s, 1H), 1,67 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 469.

Ejemplos 25 y 26: Síntesis de (6R)-6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(25)** y (6S)-6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(26)**



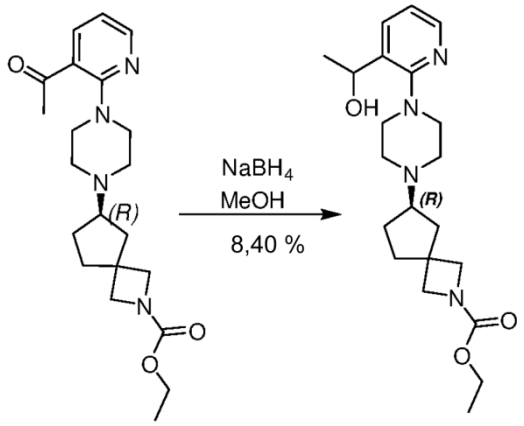
Etapa 1: Síntesis de 6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C38):** A una solución de 6-[4-(5-cloro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (400 mg, 860 umol) en 1,4-dioxano (4,00 ml) se añadió una solución de KOH (145 mg, 2,58 mmol) en agua (4,00 ml) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. Después diterc-butil-[2,3,4,5-tetrametil-6-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]-fosfano (Me_4-t-BuXphos, 82,7 mg, 172 umol) y tris(dibencilidenacetona)dipaladio (39,4 mg, 43,0 umol) se añadieron en una porción a 20 °C. La mezcla se desgasificó y se purgó con gas N_2 varias veces a 25 °C. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20 ml) a 20 °C, después se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida. El

residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~20 % de MeOH en DCM) para obtener 6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 447.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(25)** y (6S)-6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(26):** 6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALCEL OD-H (250 mm ×30 mm,5 um); fase móvil: [0,1 % de NH_3H_2O MeOH]; % de B: 30 %-30 %, min) para obtener (6R)-6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (13,3 mg, 28,2 umol, 25,2 % de rendimiento, 94,7 % de pureza) como un sólido amarillo y (6S)-6-[2,2,3,3,5,5,6,6-octadeuterio-4-(5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 1: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,40-9,30 (m, 1H), 8,72-8,56 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,6 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H),

7,65-7,41 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,59 (m, 4H), 2,60 (s, 1H), 2,09 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 447. **Pico 2: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,40-9,30 (m, 1H), 8,72-8,56 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,65-7,41 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,59 (m, 4H), 2,60 (s, 1H), 2,09 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,56 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 447.

Ejemplo 27: Síntesis de (6R)-6-(4-(3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(27)**

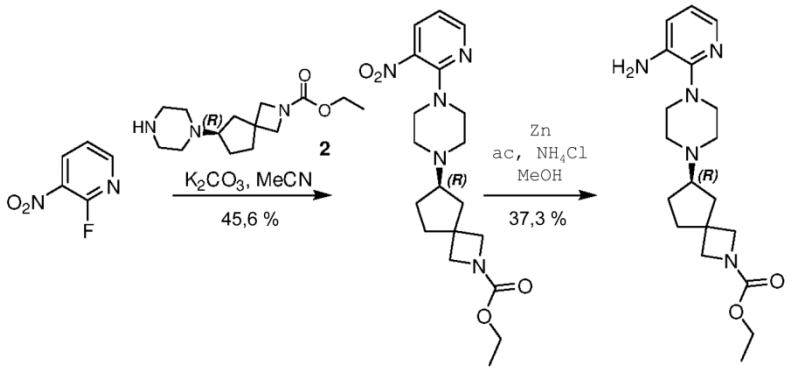


C21 27

Síntesis de (6R)-6-(4-(3-(1-hidroxietil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(27):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-acetil-2-piridil)piperazin-1-il]-

2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 259 umol) en MeOH (5,00 ml) se añadió $NaBH_4$ (11,7 mg, 310 umol) y se agitó a 25 °C durante 16 horas. A la mezcla se añadió más $NaBH_4$ (11,7 mg, 310 umol) y se calentó hasta 40 °C, después la mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (2 × 20 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (2 × 20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto crudo. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 um, fase móvil: [agua (10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 30 %-60 %, 9 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1-hidroxietil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}HNMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,61-7,56 (m, 1H), 7,06 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,07 (q, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,30-3,04 (m, 4H), 2,67 (br s, 5H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,95-1,70 (m, 5H), 1,54 (d, *J* = 4,8 Hz, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 389.

Ejemplo 28: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-amino-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(28)**



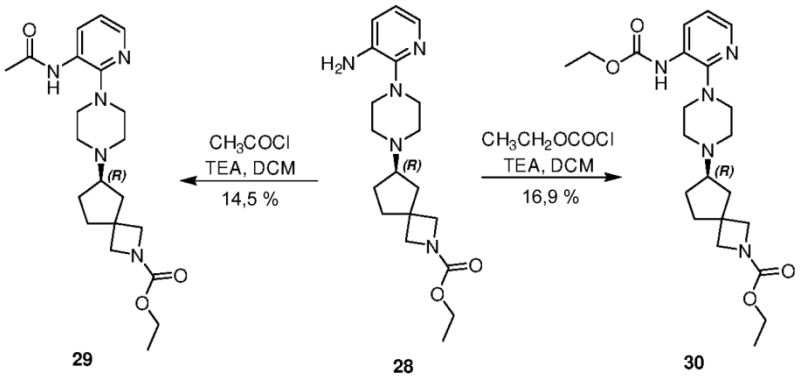
Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-nitro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(C39):** A una solución de 2-fluoro-3-nitro-piridina (300 mg, 2,11 mmol) y (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (677 mg, 2,53 mmol) en MeCN (5,00 ml) se añadió K_2CO_3 (875 mg, 6,33 mmol) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se agitó a 80 °C durante 12 horas. A la mezcla de reacción se añadió agua (20 ml) a 25 °C, después se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0~20 % de MeOH en DCM) para obtener (6R)-6-[4-(3-nitro-2-

piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 390.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-amino-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(28):** A una solución de (6R)-6-[4-(3-nitro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,28 mmol) en MeOH (10,0 ml) se añadió Zn (1,67 g, 25,6 mmol) y NH_4Cl acuoso saturado (10,0 ml) en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 horas. El residuo se filtró y el filtrado se extrajo con DCM (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un aceite negro (360 mg). 320 mg del aceite negro se usaron en la siguiente etapa sin purificación adicional. 40,0 mg del aceite negro se purificaron mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm; Condición: agua (10 mM de NH_4HCO_3)-ACN; B de inicio: 27; B de final: 57; Tiempo de gradiente (min): 9; Tiempo de espera de 100 % de B (min): 1,5; Velocidad de flujo (ml/min): 30; Inyecciones: 2) para obtener (6R)-6-[4-(3-amino-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,75 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,88-6,81 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,06-3,96 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,74-3,49 (m,

4H), 3,48-2,61 (m, 6H), 2,44-1,73 (m, 6H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 360.

Ejemplos 29 y 30: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-acetamido-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(29)** y (6R)-6-[4-[3-(etoxicarbonilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(30)**



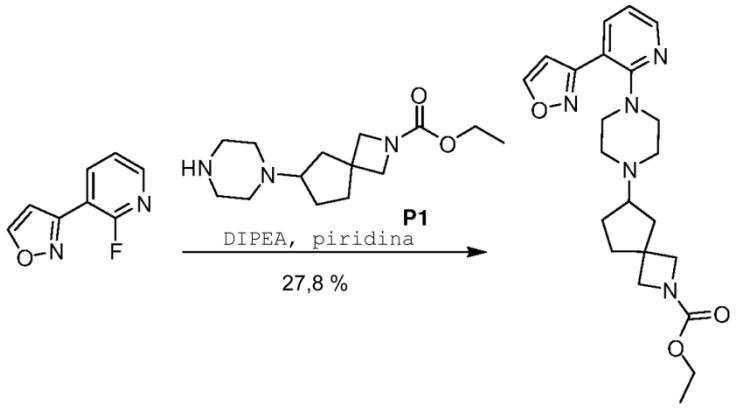
Etapa a la izquierda: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-acetamido-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(29):** A una solución de (6R)-6-[4-(3-amino-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 139 umol) y TEA (42,2 mg, 417 umol) en DCM (3,00 ml) se añadió CH_3COCl (13,1 mg, 167 umol) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. El residuo se vertió en agua (10 ml) y se agitó durante 5 min. La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 ×

10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm; Condición: agua (10 mM de NH_4HCO_3)-ACN; B de inicio: 23; B de final: 53; Tiempo de gradiente (min): 9; Tiempo de espera de 100 % de B (min): 1,5; Velocidad de flujo (ml/min): 30; Inyecciones: 3) para obtener (6R)-6-[4-(3-acetamido-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,53 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,10-8,02 (m, 1H), 7,94-7,56 (m, 1H), 7,07-7,00 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,83 (m, 2H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,65-3,05 (m, 4H), 3,04-2,28 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,08-1,67 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 402.

Etapa a la derecha: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(etoxicarbonilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(30):** A una solución de (6R)-6-[4-(3-amino-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 139 umol) y TEA (42,2 mg, 417 umol) en DCM (3,00 ml) se añadió carbonocloruro de etilo (0,160 g, 1,47 mmol) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas nitrógeno. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. LCMS mostró que el material de partida se mantuvo. Por lo tanto, más carbonocloruro de etilo (0,530 g, 4,88 mmol) se añadió a

20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 4 horas. La mezcla se vertió en agua (10 ml). La fase acuosa se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20,0 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (Columna: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 μm; Condición: agua (10 mM de NH_4HCO_3)- ACN; B de inicio: 32; B de final: 62; Tiempo de gradiente (min): 9; Tiempo de espera de 100 % de B (min): 1,5; Velocidad de flujo (ml/min): 30; Inyecciones: 3) para obtener (6R)-6-[4-[3-(etoxicarbonilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,40-8,20 (m, 1H), 8,02 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,02 (dd, *J* = 5,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,25 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,69 (m, 4H), 3,07 (br t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,80-2,40 (m, 5H), 2,14 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,65-1,53 (m, 1H), 1,34 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 432.

Ejemplo 31: Síntesis de 6-(4-(3-(isoxazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(31)**

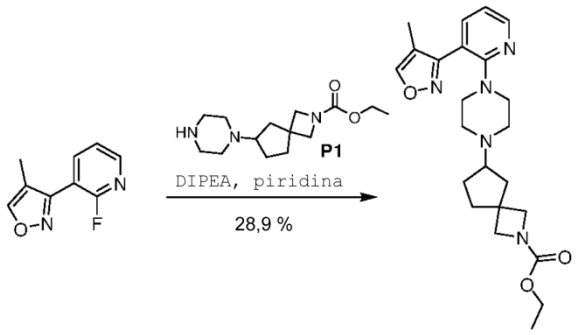


P11 31

Síntesis de 6-(4-(3-(isoxazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(31):** Una solución de 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (70,0 mg, 262 umol) y 3-(2-fluoro-3-piridil)isoxazol (43,0 mg, 262 umol) en DIPEA (500 ul) y piridina (250 ul) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O + 10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 40 %-70 %, 7 min) para obtener 6-[4-(3-isoxazol-3-il-2-piridil)-piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,46 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz,

1H), 6,95 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,63-2,41 (m, 5H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,72-1,67 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 412.

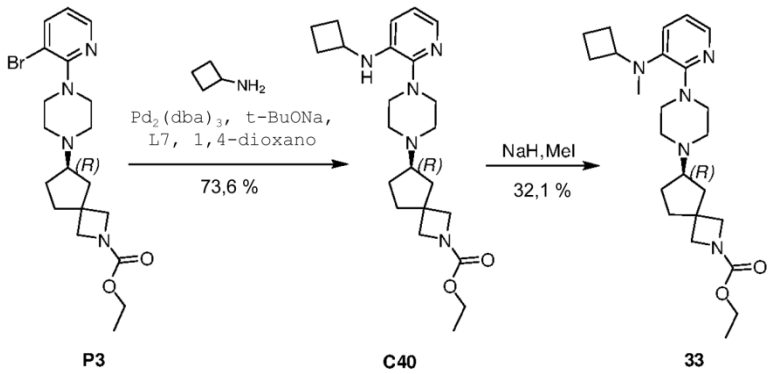
Ejemplo 32: Síntesis de 6-(4-(3-(4-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(32)**



Síntesis de 6-(4-(3-(4-metilisoxazol-3-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(32):** Una solución de 6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 374 umol) y 3-(2-fluoro-3-piridil)-4-metil-isoxazol (66,6 mg, 374 umol) en DIPEA (700 ul) y piridina (350 ul) se agitó a 100 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×30 mm×3 um;

fase móvil: [agua (10 mM de NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: (32 %-62 %, 9 min) para obtener 6-[4-[3-(4-metilisoxazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,34 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,27-8,23 (m, 1H), 7,60 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,72 (m, 4H), 3,31-3,10 (m, 4H), 2,57-2,29 (m, 5H), 2,12-2,03 (m, 1H), 2,00-1,96 (m, 3H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 426.

Ejemplo 33: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo **(33)**



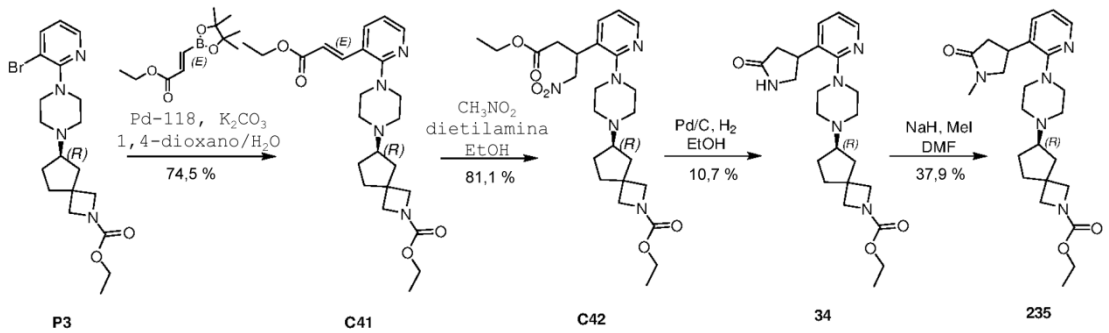
Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C40):** Una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-

carboxilato de etilo (50,0 mg, 118 umol), ciclobutanamina (84,0 mg, 1,18 mmol), t-BuONa (34,1 mg, 354 umol), 2-[bis(3,5-trifluorometilfenilfosfino)-3,6-dimetoxi]-2,6-dimetilamino-1,1-bifenilo (L7, 8,93 mg, 11,8 umol) y $Pd_2(dba)_3$ (10,8 mg, 11,8 umol) en 1,4-dioxano (2,50 ml). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. Después la mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó a 100 °C durante 10 horas. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y DCM (20 ml) se añadió a la mezcla, y se filtró. El filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~3,2 % de MeOH/DCM**) para obtener (6R)-6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 414.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-[ciclobutil(metil)amino]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(33):** Una mezcla de (6R)-6-[4-[3-(ciclobutilamino)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (40,0 mg, 96,7 umol), NaH (19,3 mg, 484 umol, 60 % de pureza) en DMF (0,500 ml). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 horas. Después una solución de MeI (16,5 mg, 116 umol) en DMF (0,500 ml) se añadió gota a gota a la mezcla. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1,5 horas. H_2O (5 ml) se añadió a la

mezcla, se filtró y se concentró al vacío para obtener un producto crudo. El crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex Gemini-NX 80×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (0,05 % de NH_3H_2O)-ACN]; % de B: 50 %-80 %, 8 min). Después la fracción se concentró al vacío y se liofilizó para obtener (6R)-6-[4-[3-[ciclobutil-(metil)amino]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR (MeOD 400 MHz)** δ_H = 7,80 (dd, *J* = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,10 (dd, *J* = 1,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,75 (m, 5H), 3,66-3,39 (m, 4H), 2,75-2,60 (m, 8H), 2,28-2,15 (m, 3H), 2,03-1,85 (m, 5H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 428.

Ejemplos 34 y 235: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**34**) y (6R)-6-[4-[3-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**235**)



Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-2-piridil]-piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C41):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (500 mg, 1,18 mmol), (E)-3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2- il)prop-2-enoato de etilo (320 mg, 1,42 mmol), [1,1'–bis(di-terc-butilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (Pd-118, 76,9 mg, 118 umol) y K_2CO_3 (326 mg, 2,36 mmol) en H_2O (2,00 ml) y 1,4-dioxano (10,0 ml). La mezcla se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~5 % de MeOH/DCM**) para obtener (6R)-6-[4-[3-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 443.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-[3-etoxi-1-(nitrometil)-3-oxo-propil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C42):** A una mezcla de (6R)-6-[4-[3-[(E)-3-etoxi-3-oxo-prop-1-enil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (300 mg, 678 umol) en CH_3NO_2

(1,50 ml, 27,8 mmol) se añadió DBU (206 mg, 1,36 mmol) gota a gota a 0 °C. Después la mezcla se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (**eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM**) para obtener (6R)-6-[4-[3-[3-etoxi-1-(nitrometil)-3-oxo-propil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 504.

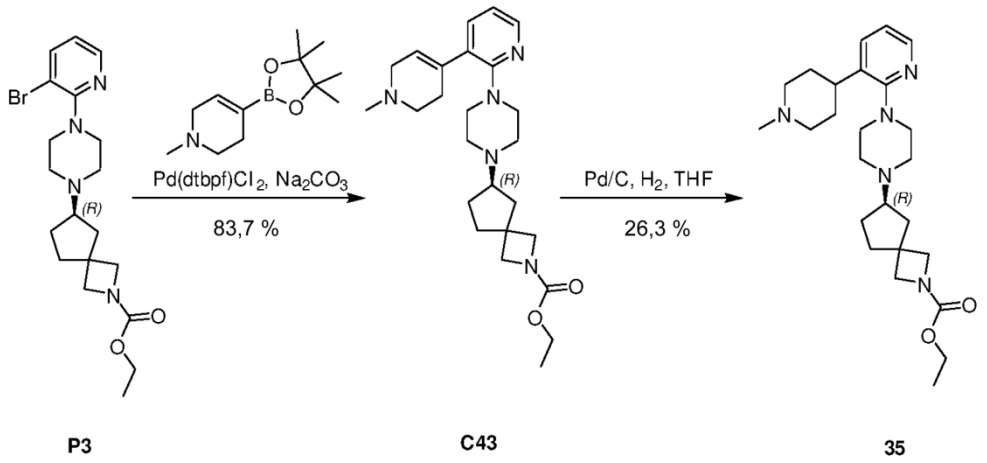
Etapa 3: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(34):** A una mezcla de (6R)-6-[4-[3-[3-etoxi-1-(nitrometil)-3-oxo-propil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (160 mg, 318 umol) en EtOH (8,00 ml) se añadió 10 % de Pd/C húmedo (30 mg) a 20 °C en una atmósfera de gas N_2. Después la mezcla se desgasificó a presión reducida y se purgó con gas H_2 varias veces. Después la mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas bajo una presión de gas H_2 (50 psi). El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~15 % de MeOH/DCM) y HPLC preparativa (columna: Boston Prime C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 20 %-50 %, 7 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,24 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J*

= 1,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 4,15-3,99 (m, 3H), 3,93-3,76 (m, 5H), 3,32(dd, *J* = 6,8 Hz, 9,6 Hz, 1H), 3,19-3,02 (m, 4H), 2,83-2,74 (m, 1H), 2,73-2,52 (m, 5H), 2,40 (dd, *J* = 8,0 Hz, 16,8 Hz, 1H), 2,13 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,02-1,76 (m, 4H), 1,65-1,56 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 428.

Etapa 4: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(235):** A una mezcla de (6R)-6-[4-[3-(5-oxopirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (50,0 mg, 117 umol) en DMF (1,50 ml) se añadió NaH (14,0 mg, 351 umol, 60 % de pureza) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 minutos bajo gas N_2. Después CH_3I (16,6 mg, 117 umol) se añadió a la mezcla a 0 °C y la reacción se calentó hasta 20 °C, se agitó a 20 °C durante 1 hora. Después, H_2O (5 ml) se añadió a la mezcla gota a gota, la mezcla se extrajo con DCM (3 × 5 ml) y se concentró a presión reducida para proporcionar un material crudo. El material crudo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 30 %-60 %, 7 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,24 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H),

7,00 (dd, *J* = 4,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,76 (m, 6H), 3,30 (dd, *J* = 6,0 Hz, 9,6 Hz, 1H), 3,25-2,95 (m, 4H), 2,93-2,82 (m, 4H), 2,81-2,50 (m, 5H), 2,45 (dd, *J* = 6,4 Hz, 16,8 Hz, 1H), 2,21-2,10 (m, 1H), 1,99-1,64 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 442.

Ejemplo 35: Síntesis de 6-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(35)**



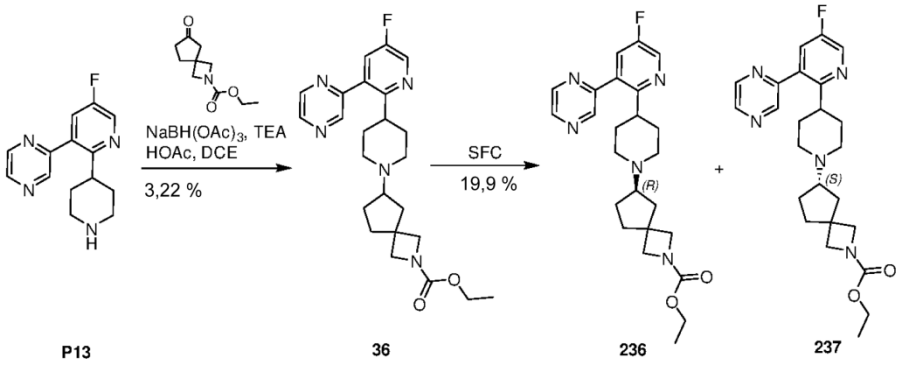
Etapa 1: Síntesis de 6-(4-(1'-metil-1',2',3',6'-tetrahidro-[3,4'-bipiridin]-2-il)-piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de (R)-etilo **(C43):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 236 umol), 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,6-dihidro-2H-piridina (105 mg, 472 umol) y Na_2CO_3 (75,1 mg, 709 umol) en 1,4-dioxano (4,00 ml)

y H_2O (1,00 ml) se añadió diterc-butil(ciclopentil)fosfano; dicloropaladio;hierro ($Pd(dtbpf)Cl_2$, 15,4 mg, 23,6 umol) en una porción a 20 °C en una atmósfera de gas N_2. Después la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla se agitó a 80 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3,4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 440.

Etapa 2: Síntesis de (R)-6-(4-(3-(1-metilpiperidin-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(35):** A una solución de (6R)-6-[4-[3-(1-metil-3,6-dihidro-2H-piridin-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 227 umol) en THF (5,00 ml) se añadió Pd/C (húmedo) (10,0 mg, 10,0 % de pureza) en una atmósfera de gas N_2. La suspensión se desgasificó y se purgó con gas H_2 3 veces. La mezcla se agitó en gas H_2 (15 psi) a 20 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtro se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 150×30 mm×5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 32 %-62 %, 7 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1-metil-4-piperidil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-

carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,84 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,12 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,02 (br d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,87-2,76 (m, 1H), 2,63 (br s, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,16 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,11-2,02 (m, 2H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,86 (br dd, *J* = 5,2 Hz, 13,6 Hz, 1H), 1,80-1,69 (m, 5H), 1,64-1,55 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 442.

Ejemplos 36, 236, y 237: Síntesis de 6-(4-(5-fluoro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**36**), (6R)-6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**236**) y (6S)-6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**237**)

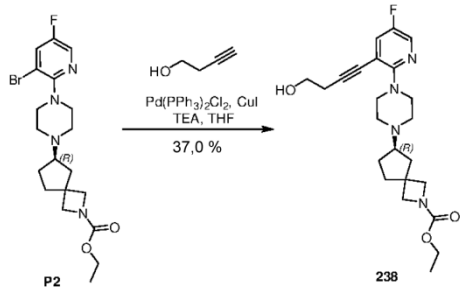


Etapa 1: Síntesis de 6-(4-(5-fluoro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(36):** A una mezcla de 2-[5-fluoro-2-(4-piperidil)-3-piridil]pirazina (90,0 mg, 348 umol) y 6-oxo-2-azaespiro[3,4]octano-2-carboxilato de etilo (75,6 mg, 383 umol) en DCE (2,00 ml) se añadió TEA (176 mg, 1,74 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas. Después $NaBH(OAc)_3$ (221 mg, 1,05 mmol) y HOAc (20,9 mg, 348 umol) se añadieron a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 18 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Xtimate C18 100×40 mm×3 um; fase móvil: [agua (TFA)-ACN]; % de B: 5 %-35 %,8 min) para obtener 6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo.**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,63 (s, 1H), 8,80-8,75 (m, 1H), 8,70 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,60 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,83 (m, 4H), 3,65 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,58-3,53 (m, 1H), 3,04-2,94 (m, 2H), 2,48-2,40 (m, 1H), 2,35-1,98 (m, 9H), 1,85-1,76 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -77,130, -131,279. **LCMS** $[M+H]^+$ 440.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(236)** y (6S)-6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-

azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(237):** El 6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 228 μmol) se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK IG (250 mm×30 mm,10 um); fase móvil: [CO_2-MeOH (0,1 % de NH_3H_2O)]; % de B: 55 %-55 %, 9 min) para obtener (6R)-6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2- il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 1, ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,73-8,68 (m, 2H), 8,64 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,78 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,15-2,98 (m, 2H), 2,92-2,75 (m, 1H), 2,67-2,41 (m, 1H), 2,17-2,02 (m, 3H), 2,00-1,65 (m, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 440. Y (6S)-6-[4-(5-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 2, ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,71 (s, 2H), 8,64 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,31-2,71 (m, 3H), 2,70-2,42 (m, 1H), 2,30-2,05 (m, 3H), 2,03-1,64 (m, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 440.

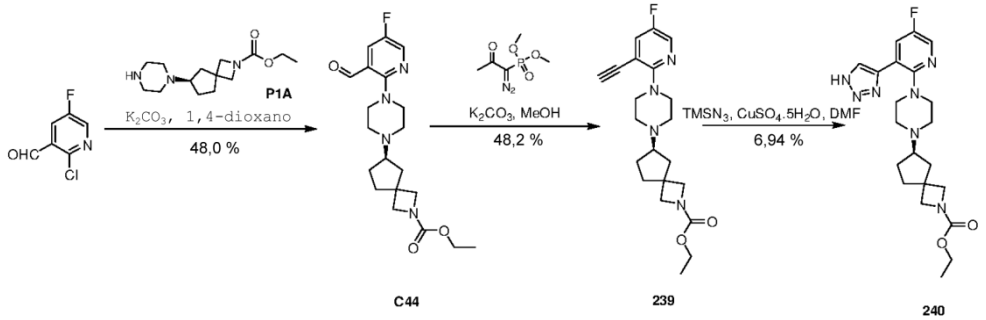
Ejemplo 37: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-hidroxibut-1-inil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(238)**



Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-hidroxibut-1-inil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(238):** A una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 227 umol), but-but-3-in-1-ol (31,8 mg, 453 umol, 34,3 ul), CuI (4,32 mg, 22,7 umol) y TEA (45,7 mg, 453 umol) en tolueno (2,00 ml) y H_2O (1,00 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (15,9 mg, 22,7 umol) a 20 °C. Después, la mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 varias veces. La mezcla de reacción se calentó hasta 110 °C y se agitó a 110 °C durante 12 horas en una atmósfera de gas N_2. La mezcla se enfrió hasta 20 °C y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Welch

Xtimate C18 150×25 mm×5 um; fase móvil:[agua (NH_3H_2O)-ACN]; % de B: 22 %-52 %, 8 min) para obtener (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-hidroxibut-1-inil)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,03 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 6H), 3,50 (br s, 4H), 2,74 (t, *J* = 6,4 Hz,, 2H), 2,62 (br s, 5H), 2,14 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 2,02-1,71 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 431.

Ejemplo 38: Síntesis de (6R)-6-[4-(3-etinil-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(239)** y (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(1H-triazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(240)**



Etapa 1: Síntesis de (R)-6-(4-(5-fluoro-3-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C44):** Una mezcla de 2-cloro-5-fluoro-piridina-3-carbaldehído (1,00 g, 6,27 mmol) y K_2CO_3 (866 mg,

6,27 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (40,0 ml). Después, se añadió (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (2,18 g, 8,15 mmol) y la mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (100 ml), se filtró, se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener (R)-6-(4-(5-fluoro-3-formilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** $[M+H]^+$ 391.

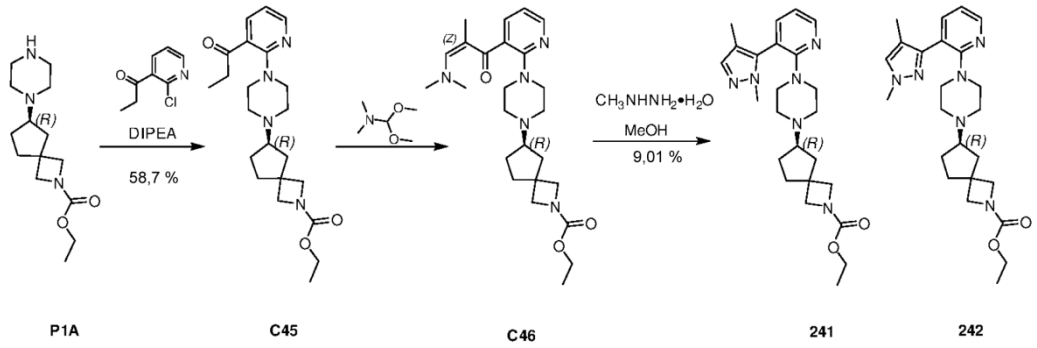
Etapa 2: Síntesis de (R)-6-(4-(3-etinil-5-fluoropiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(239):** Una mezcla de (6R)-6-[4-(5-fluoro-3-formil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 256 umol) y K_2CO_3 (70,8 mg, 512 umol) se agitó en MeOH (3,00 ml). Después, se añadió una solución de 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (54,1 mg, 281 umol) en MeOH (3,00 ml) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 5 horas. La mezcla se diluyó con agua (3 ml) y se concentró. Se añadió nuevamente agua (5 ml) al residuo resultante y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml × 3). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters xbridge 150 × 25 mm 10 um; fase móvil: [agua (NH_4HCO_3)-ACN]; % de B: 36 %-66 %, 8 min) para obtener (6R)-6-[4-(3-etinil-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-

azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,62-3,52 (m, 4H), 3,51 (s, 1H), 2,75-2,55 (m, 5H), 2,17 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,03-1,91 (m, 2H), 1,91-1,84 (m, 1H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 387.

Etapa 3: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(1H-triazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(240):** Una mezcla de (6R)-6-[4-(3-etinil-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]-octano-2-carboxilato de etilo (48,0 mg, 124 umol), $TMSN_3$ (71,5 mg, 621 umol), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (3,10 mg, 12,4 umol) y ascorbato de sodio (4,92 mg, 24,8 umol) en t-BuOH (4,00 ml) y H_2O (1,00 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 80 °C durante 18 horas en gas N_2. La mezcla se inactivó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3), la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Welch Ultimate C18 150 × 25 mm × 5 um; fase móvil: [agua (FA)-ACN]; % de B: 6 %-36 %, 10 min) para obtener (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(1H-triazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (br s, 1H), 8,18-8,09 (m, 1H), 7,90-7,80 (m, 1H), 4,10 (q, *J* =

6,8 Hz, 2H), 3,97-3,74 (m, 4H), 3,35-3,18 (m, 4H), 3,00-2,72 (m, 5H), 2,26-2,14 (m, 1H), 2,10-1,74 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 430.

Ejemplo 39: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(241)** y (6R)-6-[4-[3-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(242)**



Etapa 1: Síntesis de (R)-6-(4-(3-propionilpiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C45)**: Una solución de 1-(2-cloro-3-piridil)propan-1-ona (500 mg, 2,95 mmol) en DIPEA (1,50 ml) y piridina (0,500 ml) se mezcló con (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (828 mg, 3,10 mmol) en una porción a 20 °C en gas N_2. La mezcla se calentó hasta 130 °C y se agitó a 130 °C durante 12 h. Después, la mezcla de reacción

se vertió en HCl acuoso (2 M, 30 ml) a 20 °C, se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml) y la fase orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0~10 % de MeOH en DCM) para obtener (6R)-6-[4-(3-propanoil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,27 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 5,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,34 (br t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,96 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 2,65-2,53 (m, 5H), 2,12 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 401.

Etapa 2: Síntesis de (R,Z)-6-(4-(3-(3-(dimetilamino)-2-metilacriloil)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C46):** Una solución de (6R)-6-[4-(3-propanoil-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 250 umol) en MeCN (2,00 ml) se mezcló con 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (149 mg, 1,25 mmol) en una porción a 20 °C en gas N_2. La mezcla se calentó hasta 115 °C y se agitó a 115 °C durante 30 horas. La mezcla de reacción se concentró para obtener (6R)-6-[4-[3-[(Z)-3-(dimetilamino)-2-metil-prop-2-enoil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-

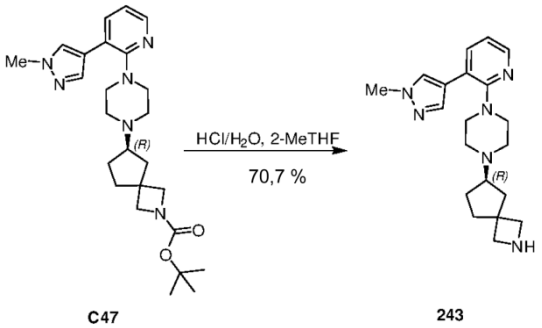
azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. El producto crudo se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** $[M+H]^+$ 456.

Etapa 3: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro-[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(241)** y (6R)-6-[4-[3-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(242):** A una solución de (6R)-6-[4-[3-[(Z)-3-(dimetilamino)-2-metil-prop-2-enoil]-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (400 mg, 878 umol) en MeOH (5,00 ml) se añadió metilhidrazina;hidrato (2,77 g, 17,3 mmol) en una porción a 20 °C en gas N_2. La mezcla se calentó hasta 70 °C y se agitó a 70 °C durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (20,0 ml) a 25 ℃, después se extrajo con EtOAc (3 × 15 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente 0~10 % de MeOH en DCM) para obtener una mezcla de productos. Los productos crudos se purificaron mediante SFC ([0,1 % de NH_3H_2O EtOH]; % de B: 30 %-30 %, 9 min) para obtener (6R)-6-[4-[3-(1,4-dimetilpirazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 1**, **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,43-

7,26 (m, 2H), 6,91 (dd, *J*=5,2, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,51 (m, 7H), 3,13 (br s, 4H), 2,80-2,14 (m, 5H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,94-1,73 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 439.

Y (6R)-6-[4-[3-(2,4-dimetilpirazol-3-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 2, ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,64 (m, 7H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,54-2,30 (m, 5H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,97 (s, 3H), 1,96-1,94 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 439.

Ejemplo 40: Síntesis de clorhidrato de 6(R)-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano **(243)**

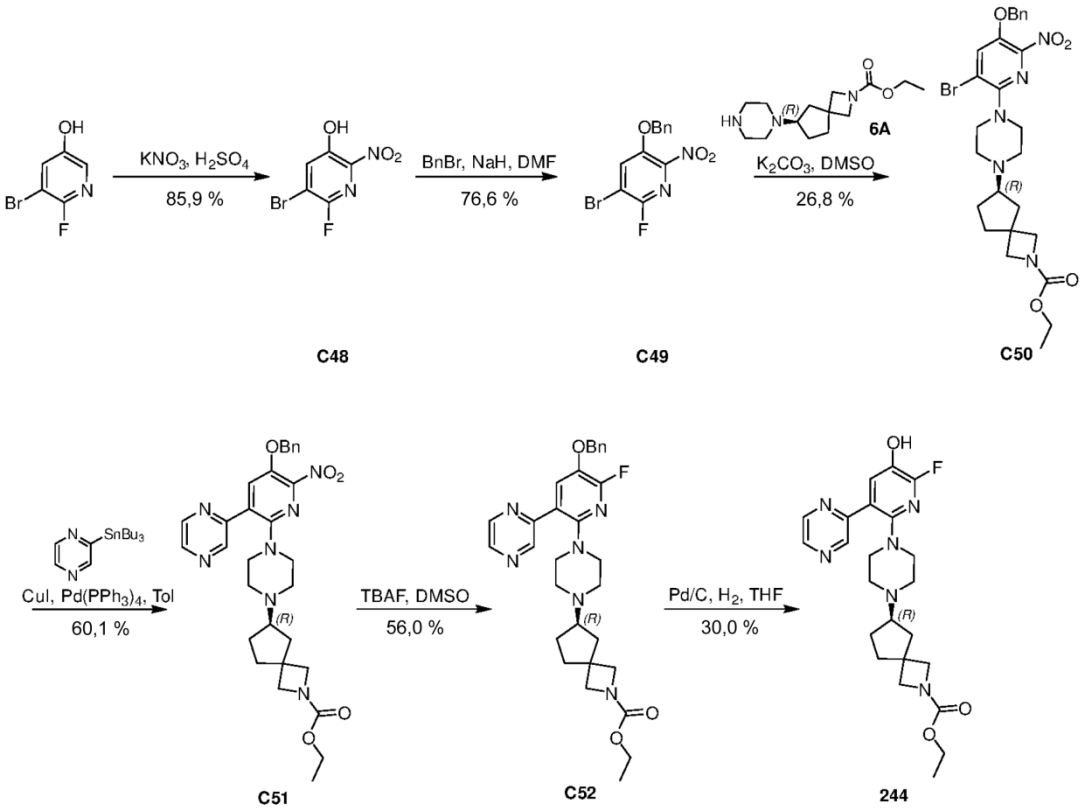


C47 243

Etapa 1: Síntesis de clorhidrato de (R)-6-(4-(3-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-

azaespiro[3.4]octano **(243):** A una solución de (6R)-6-[4-[3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 552 umol) en 2-MeTHF (2,00 ml) se añadió HCl/H_2O (6 M en H_2O, 0,900 ml) en una porción a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). La fase acuosa se concentró a presión reducida. El residuo se liofilizó para obtener (6R)-6-[4-[3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano. **^{1}H NMR (Metonal-d_4 400 MHz)** δ_H = 8,37 (s, 1H), 8,35-8,20 (m, 2H), 8,08 (s, 1H), 7,53 (dd, *J* = 6,4 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,35-3,77 (m, 10H), 3,75-3,57 (m, 4H), 3,55-3,37 (m, 2H), 2,63 (dd, *J* = 8,4 Hz, 13,6 Hz, 1H), 2,40-2,21 (m, 3H), 2,12-1,92 (m, 2H). **LCMS** $[M+H]^+$ 353.

Ejemplo 41: Síntesis de (R)-6-(4-(6-fluoro-5-hidroxi-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(244)**



Etapa 1: Síntesis de 5-bromo-6-fluoro-2-nitropiridin-3-ol **(C48):** Una alícuota de H_2SO_4 concentrado (13,0 ml) y KNO_3 (470 mg, 4,65 mmol) se mezcló en una porción a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Después, 5-bromo-6-fluoro-piridin-3-ol (500 mg, 2,60 mmol) se añadió en una porción y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió lentamente en agua helada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron

con salmuera (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para obtener 5-bromo-6-fluoro-2-nitro-piridin-3-ol. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 10,21 (s, 1H), 8,00 (d, J = 6,4 Hz, 1H).

Etapa 2: Síntesis de 3-(benciloxi)-5-bromo-6-fluoro-2-nitropiridina **(C49):** A una solución de 5-bromo-6-fluoro-2-nitro-piridin-3-ol (530 mg, 2,24 mmol) en DMF (5,00 ml), se añadió NaH (134 mg, 3,35 mmol, 60 % de pureza) en una porción a 0 °C en gas N_2 y se agitó a 0 °C durante 30 min. Después, BnBr (765 mg, 4,47 mmol) se añadió en una porción a 0 °C, después la mezcla se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml), después se extrajo con EtOAc (3 × 30 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (30 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~20 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 5-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-6-nitro-piridina. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,86 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,48-7,31 (m, 5H), 5,25 (s, 2H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 327, 329.

Etapa 3: Síntesis de (R)-6-(4-(5-(benciloxi)-3-bromo-6-nitropiridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (**C50**): Una solución de 5-benciloxi-3-bromo-2-fluoro-6-nitro-piridina

(500 mg, 1,53 mmol) en DMSO (20,0 ml) se mezcló con (6R)-6-piperazin-1-il-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (409 mg, 1,53 mmol) y K_2CO_3 (634 mg, 4,59 mmol) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. Después, la mezcla se vertió en agua (30 ml), se extrajo con EtOAc (3 × 20 ml) y se lavó con salmuera (50 ml). Después, la mezcla se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-(5-benciloxi-3-bromo-6-nitro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 574, 576.

Etapa 4: Síntesis de (R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-nitro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C51):** Una solución de (6R)-6-[4-(5-benciloxi-3-bromo-6-nitro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (250 mg, 435 μmol) y tributil(pirazin-2-il)estannano (193 mg, 522 μmol) en tolueno (10,0 ml) se mezcló con CuI (8,29 mg, 43,5 μmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (25,1 mg, 21,8 μmol) en una porción. La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 3 veces y se agitó a 110 °C durante 16 horas. Después, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-(5-benciloxi-6-nitro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 574.

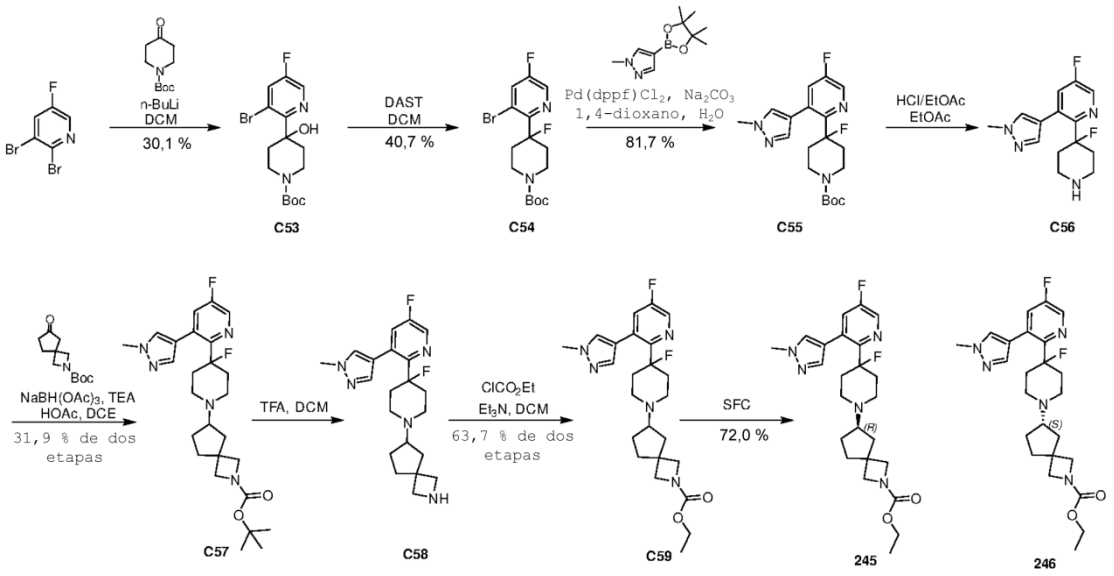
Etapa 5: Síntesis de (R)-6-(4-(5-(benciloxi)-6-fluoro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C52):** A una solución de (6R)-6-[4-(5-benciloxi-6-nitro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1- il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (80,0 mg, 139 μmol) en DMSO (2,00 ml) se añadió una solución de TBAF en THF (1 M, 1,00 ml) en una porción. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con agua (2 × 20 ml), salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~12 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-(5-benciloxi-6-fluoro-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 547.

Etapa 6: Síntesis de (R)-6-(4-(6-fluoro-5-hidroxi-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperazin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(244):** A una solución de (6R)-6-[4-(5-benciloxi-6-fluoro-3-pirazin-2-il-

2-piridil)piperazin-1- il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (70,0 mg, 128,06 μmol) en THF (10,0 ml) se añadió Pd/C seco (20 mg, 10 % p/p) en una porción. La mezcla se desgasificó y se purgó con gas H_2 3 veces. La mezcla se agitó en gas H_2 (40 psi) a 30 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) y se purificó adicionalmente mediante HPLC preparativa (columna: Phenomenex C18, 80 × 40 mm × 3 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O + NH_4HCO_3)-ACN]; gradiente: 19 %-49 % de B, durante 8 min) para obtener (6R)-6-[4-(6-fluoro-5-hidroxi-3-pirazin-2-il-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR (CD_3CN 400 MHz)** δ_H = 9,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 4,00 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,82-3,61 (m, 4H), 2,92 (t, J = 4,8 Hz, 4H), 2,61-2,38 (m, 5H), 2,06-2,01 (m, 1H), 1,88-1,76 (m, 3H), 1,62 (dd, J = 9,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,50-1,38 (m, 1H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR (CD_3CN 400 MHz)** δ_F = -89,28. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.

Ejemplo 42: Síntesis de (R)-6-(4-fluoro-4-(5-fluoro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-il)piperidin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(245)** y (S)-6-(4-fluoro-4-(5-fluoro-3-(pirazin-2-il)piridin-2-

il)piperidin-1-il)-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(246)**



Etapa 1: Síntesis de 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(C53):** Una mezcla de 2,3-dibromo-5-fluoro-piridina (3,50 g, 13,7 mmol) en DCM (35,0 ml) se mezcló con n-BuLi en n-hexano (2,5 M, 6,09 ml) a -70 °C en gas N_2 y se agitó a -70 °C durante 10 min. Después, una solución de 4-oxopiperidina-1-carboxilato de terc-butilo (2,19 g, 11,0 mmol) en DCM (20,0 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a -70 °C y la mezcla se agitó a -70 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 × 20 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó

mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~13 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 2,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,21-3,97 (m, 2H), 3,45-3,15 (m, 2H), 2,85-2,73 (m, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,45-1,36 (m, 2H). **LCMS** m/z $[M+H-100]^+$ 275, 277.

Etapa 2: Síntesis de 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(C54):** Una mezcla de 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-hidroxi-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 1,87 mmol) en DCM (7,00 ml) se mezcló con DAST (756 mg, 4,69 mmol) a 0 °C y se agitó a 25 °C durante 12 horas. La mezcla se añadió a una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 × 10 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~7 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. **LCMS** m/z $[M+H-56]^+$ 321, 323.

Etapa 3: Síntesis de 4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo **(C55)**: Una mezcla de 4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)-4-fluoro-piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (340 mg, 901 μmol) y 1-metil-4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-

dioxaborolan-2-il)pirazol (225 mg, 1,08 mmol) en 1,4-dioxano (5,00 ml) y H_2O (0,700 ml) se mezcló con $Pd(dppf)Cl_2$ (66,0 mg, 90,1 µmol) y Na_2CO_3 (191 mg, 1,80 mmol). La mezcla se desgasificó al vacío y se purgó con gas N_2 3 veces y se agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~49 % de EtOAc/éter de petróleo) para obtener 4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,52 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,02-3,86 (m, 5H), 3,34-3,04 (m, 2H), 2,11-2,00 (m, 4H), 1,45 (s, 9H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -129,12, -150,16. **LCMS** m/z $[M+H-56]^+$ 323.

Etapa 4: Síntesis de 5-fluoro-2-(4-fluoro-4-piperidil)-3-(1-metilpirazol-4-il)piridina **(C56)**: Una mezcla de 4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]piperidina-1-carboxilato de terc-butilo (390 mg, 1,03 mmol) en EtOAc (1,00 ml) se mezcló con HCl/EtOAc (4 M, 5,00 ml) y se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró para obtener 5-fluoro-2-(4-fluoro-4-piperidil)-3-(1-metilpirazol-4-il)piridina, que se usó en la siguiente etapa sin purificación. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 279.

Etapa 5: Síntesis de 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo **(C57)**:

Una mezcla de 5-fluoro-2-(4-fluoro-4-piperidil)-3-(1-metilpirazol-4-il)piridina (324 mg, 1,03 mmol, HCl) en DCE (10,0 ml) se mezcló con TEA (521 mg, 5,15 mmol) y 6-oxo-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo (255 mg, 1,13 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 hora, después $NaBH(OAc)_3$ (654,48 mg, 3,09 mmol) y AcOH (30,9 mg, 515 µmol) se añadieron y la mezcla se agitó durante 12 horas a 25 °C. La mezcla de reacción se mezcló con solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (50 ml) y se extrajo con DCM (3 × 10 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~5 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-butilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,33 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,57-7,49 (m, 2H), 7,29 (dd, J = 2,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,85-3,68 (m, 4H), 2,84-2,72 (m, 2H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,40-2,06 (m, 7H), 1,96-1,63 (m, 4H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,43 (s, 9H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 488.

Etapa 6: Síntesis de 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano **(C58):** Una mezcla de 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de terc-

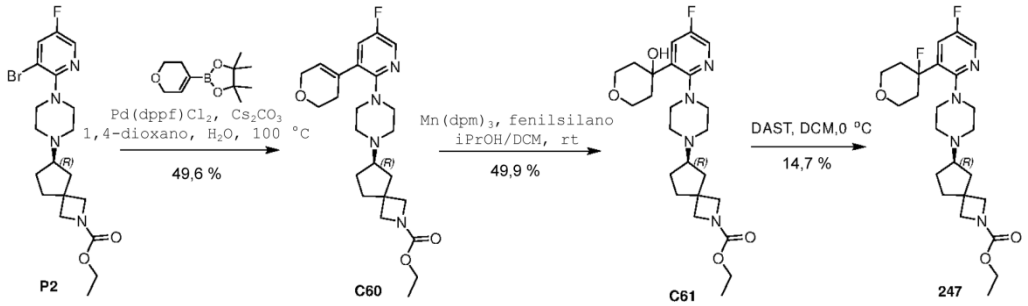
butilo (200 mg, 410 μmol) en DCM (2,00 ml) se mezcló con TFA (614 mg, 5,38 mmol) y se agitó a 20 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró para proporcionar 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano, que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 388.

Etapa 7: Síntesis de 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C59):** Una mezcla de 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano (205 mg, 409 μmol, TFA), TEA (124 mg, 1,23 mmol) en DCM (3,00 ml) a 0 °C se mezcló con carbonocloruro de etilo (160 mg, 1,47 mmol), añadido gota a gota a 0 °C. Después, la mezcla se calentó hasta 20 °C y se agitó a 20 °C durante 4 horas. La reacción se inactivó lentamente con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado (10 ml) y después se extrajo con DCM (3 × 5 ml). La fase orgánica combinada se lavó con salmuera (10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~7 % de MeOH/DCM) para obtener 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 460.

Etapa 8: Síntesis de (6R)-6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(245)** y (6S)-6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(246):** El 6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo se purificó mediante SFC (columna: DAICEL CHIRALPAK AD (250 mm × 30 mm, 10 um); fase móvil: [CO_2-EtOH (0,1 % de NH_3H_2O)]; % de B: 20 %, modo de elución isocrático) para obtener (6R)-6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 1: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 2,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91-3,72 (m, 4H), 2,92-2,73 (m, 2H), 2,69-2,55 (m, 1H), 2,47-2,01 (m, 7H), 1,98-1,67 (m, 4H), 1,64-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -75,75, -129,31. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 460. Y de (6S)-6-[4-fluoro-4-[5-fluoro-3-(1-metilpirazol-4-il)-2-piridil]-1-piperidil]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **Pico 2: ^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,29 (dd, *J* = 2,8 Hz , 9,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,91-3,72 (m, 4H), 2,86-2,72 (m, 2H), 2,66-2,54 (m, 1H), 2,42-2,02 (m, 7H), 1,96-1,72 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 3H), 1,60-

1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **^{19}F NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_F = -75,76, -129,40. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 460.

Ejemplo 43: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-fluorotetrahidropiran-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(247)**



Etapa 1: Síntesis de (6R)-6-[4-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C60):** Una mezcla de (6R)-6-[4-(3-bromo-5-fluoro-2-piridil)piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (230 mg, 521 μmol), 2-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (132 mg, 628 μmol), Cs_2CO_3 (340 mg, 1,04 mmol), y $Pd(dppf)Cl_2$ (77,0 mg, 105 μmol) en 1,4-dioxano (8,00 ml) y H_2O (2,00 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 3 veces. Después, la mezcla se agitó a 100 °C durante 3 horas en gas N_2. La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice

(eluyente de 0~10 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR (DMSO-d_6 400 MHz)** δ_H = 8,11 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 6,03 (br s, 1H), 4,21 (br d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,98 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,81-3,77 (m, 2H), 3,77-3,63 (m, 4H), 3,10 (br s, 4H), 2,48-2,43 (m, 7H), 2,08-2,00 (m, 1H), 1,83-1,72 (m, 3H), 1,66-1,59 (m, 1H), 1,48-1,40 (m, 1H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 445.

Etapa 2: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(C61):** A una mezcla de (6R)-6-[4-[3-(3,6-dihidro-2H-piran-4-il)-5-fluoro-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (100 mg, 224 μmol), tris[(Z)-1-terc-butil-4,4-dimetil-3-oxo-pent-1-enoxi]manganeso (40,8 mg, 67,4 μmol) en i-PrOH (10,0 ml) se añadió fenilsilano (97,3 mg, 899 μmol) en DCE (4,00 ml) a 0 °C. Después, la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas en gas O_2 (15 psi). La mezcla se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (eluyente de 0~8 % de MeOH/DCM) para obtener (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 463.

Etapa 3: Síntesis de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-fluorotetrahidropiran-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo **(247):** Una mezcla de (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-hidroxitetrahidropiran-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo (95,0 mg, 205 μmol) en DCM (10,0 ml) se desgasificó y se purgó con gas N_2 3 veces. Después, DAST (170 mg, 1,06 mmol,) en DCM (3,00 ml) se añadió gota a gota a la mezcla a 0 °C y la mezcla se agitó a 0 °C durante 2 horas en gas N_2. El pH se ajustó a 7~8 con una solución de $NaHCO_3$ acuoso saturado, después la capa orgánica se lavó con H_2O (2 × 10 ml), se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró para proporcionar un residuo. El residuo se purificó mediante HPLC preparativa (columna: Waters Xbridge, 150 × 25 mm × 5 um; fase móvil: [agua (NH_3H_2O)-ACN]; gradiente: 36 % - 66 % de B, durante 10 min), liofilizado para obtener (6R)-6-[4-[5-fluoro-3-(4-fluorotetrahidropiran-4-il)-2-piridil]piperazin-1-il]-2-azaespiro[3.4]octano-2-carboxilato de etilo. **^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,24 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 2,8 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,10 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,91-3,87 (m, 2H), 3,87-3,82 (m, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,96 (br s, 4H), 2,81-2,70 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 2H), 2,62-2,54 (m, 2H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 2H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,71-1,51 (m, 2H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465.

Usando las metodologías descritas anteriormente para los Ejemplos 1-36 y materiales de partida análogos como se indica en la tabla 1, se sintetizaron los Ejemplos 37-234. En la Tabla 1 también se muestran los métodos específicos empleados, así como los datos de caracterización de estos Ejemplos. El Pico 1 o el Pico 2 indica el orden de elución en una HPLC/SFC quiral.

Tabla 1

Ejemplo	**Preparado como**	**LCMS y/o ^{1}H NMR**
37	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
38	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
39	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
40	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
41	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
42	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
43	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
44	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 - 7,27 (m, 2H), 7,16 (s, 1H), 7,02 - 6,98 (m, 1H), 6,85 (dd, *J* = 2,1, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93 - 3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,28 (br s, 4H), 3,04 - 2,98 (m, 1H), 2,84 (br d, *J* = 1,2 Hz, 4H), 2,19 - 2,12 (m, 1H), 2,10 - 1,77 (m, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
45	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
46	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 7,12 - 7,07 (m, 2H), 6,90 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,31 (s, 4H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,72 (m, 4H), 3,20 - 2,96 (m, 4H), 2,59 - 2,33 (m, 5H), 2,10 (br dd, *J* = 6,4, 12,4 Hz, 1H), 1,98 - 1,81 (m, 3H), 1,75 - 1,68 (m, 1H), 1,48 - 1,39 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 497.
47	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,59 (br s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,82 (br s, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,02 (br s, 4H), 2,51-2,41 (m, 1H), 2,38-2,21 (m, 7H), 2,13-2,00 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
48	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
49	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.

50	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 446.
51	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
52	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,53 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,28 - 7,27 (m, 1H), 7,29 (m, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,30 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 - 3,72 (m, 7H), 3,06 (m, 4H), 2,61 - 2,31 (m, 5H), 2,14 - 2,04 (m, 1H), 1,93 - 1,77 (m, 3H), 1,73 - 1,63 (m, 1H), 1,51 - 1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
53	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
54	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
55	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
56	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 6,4 Hz, 2H), 7,33 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 - 3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,11 (br s, 4H), 2,73 - 2,39 (m, 5H), 2,12 (br dd, *J* = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 2,01 - 1,68 (m, 5H), 1,54 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
57	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 429.
58	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
59	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
60	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 2,3, 4,8 Hz, 2H), 7,97 (br t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,30 - 7,26 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,73 (m, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,62 - 2,31 (m, 5H), 2,14 - 2,05 (m, 1H), 1,96 - 1,78 (m, 3H), 1,74 - 1,63 (m, 1H), 1,53 - 1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.
61	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
62	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 497.
63	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
64	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
65	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 496.
66	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,33 (s, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,78 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,01 - 3,84 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,49 (br s, 4H), 3,09 - 2,91 (m, 5H), 2,35 - 2,27 (m, 1H), 2,22 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 2,11 (br d, *J* = 9,6 Hz, 2H), 2,03 - 1,95 (m, 1H), 1,90 - 1,79 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
67	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
68	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,91 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,84 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 2,8, 8,0 Hz, 2H), 7,35 (dd, *J* = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 6,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,73 - 3,72 (m, 1H), 3,11 (br s, 4H), 2,59 - 2,36 (m, 5H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,83 (br s, 3H), 1,72 - 1,63 (m, 1H), 1,53 - 1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 480.

69	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,28 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,52 (br d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91 - 3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,20 (br s, 4H), 2,52 (br s, 5H), 2,11 (br dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,01 - 1,74 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
70	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 488.
71	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
72	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
73	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
74	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,06 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,63 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 3,0, 8,8 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,87 (br s, 1H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,75 (s, 2H), 3,09 (br d, *J* = 2,4 Hz, 4H), 2,62 - 2,22 (m, 8H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 2,00 - 1,66 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
75	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
76	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
77	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
78	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 494.
79	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
80	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
81	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 488.
82	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
83	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
84	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,64 - 7,55 (m, 2H), 7,20 - 7,16 (m, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,09 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,77 (s, 2H), 3,40 - 3,06 (m, 4H), 2,81 - 2,35 (m, 5H), 2,14 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 2,04 - 1,91 (m, 2H), 1,85 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 2H), 1,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 498.
85	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
86	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
87	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
88	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
89	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =12,14-11,67 (m, 1H), 8,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (br s, 1H), 7,51 (br s, 1H), 7,19 (br dd, *J* = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,38-2,92 (m, 4H), 2,70-2,30 (m, 4H), 2,22 (s, 3H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,06-1,65 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
90	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.

91	Ejemplo 1	**^{1}H NMR (CDCl3 400 MHz)** δ_H = 8,02 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 4,86 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,50 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,43 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,13 (br s, 4H), 2,58 (br s, 5H), 2,13 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,76 (s, 1H), 1,56-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
92	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
93	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,63 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,44 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,37 (dd, *J* = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,61 - 2,37 (m, 4H), 2,08 (br dd, *J* = 6,4, 12,0 Hz, 1H), 1,97 - 1,58 (m, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
94	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 494.
95	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 480.
96	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 480.
97	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,23 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,80 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,36 (s, 3H), 4,08 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90 - 3,85 (m, 1H), 3,82 (s, 1H), 3,74 (s, 2H), 3,14 (br s, 4H), 2,63 - 2,40 (m, 4H), 2,11 - 2,03 (m, 1H), 1,80 (br dd, *J* = 6,4, 12,4 Hz, 5H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 488.
98	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
99	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 506.
100	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,89 (s, 2H), 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,81 (dd, *J* = 8,4 Hz, 19,6 Hz, 2H), 3,76-3,70 (m, 2H), 3,00 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,48-2,39 (m, 1H), 2,33-2,17 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,02 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,91-1,74 (m, 3H), 1,67- 1,59 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
101	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,28 (s, 1H), 8,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,03-3,16 (m, 4H), 2,54-2,33 (m, 5H), 2,30 (s, 3H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 3H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
102	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,82-3,68 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,60-2,39 (m, 5H), 2,06 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 HZ, 1H), 1,93-1,75 (m, 3H), 1,66-1,57 (m, 1H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,42 (s, 9H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
103	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,17 (s, 1H), 8,34 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 - 3,76 (m, 4H), 3,16-3,07 (m, 4H), 2,70-2,55 (m, 5H), 2,36 (s, 3H), 2,12 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,56-1,52 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.

104	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,14 (s, 1H), 8,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,21-3,08 (m, 4H), 2,71-2,53 (m, 5H), 2,52 (s, 3H), 2,12 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
105	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,67-8,62 (m, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,94 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,45-3,08 (m, 8H), 2,72 (s, 1H), 2,33 (s, 4H), 2,09-1,96 (m, 2H), 1,94-1,79 (m, 4H), 1,28 - 1,19 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 423.
106	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,36 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,17-4,08 (m, 2H), 3,40-3,27 (m, 4H), 3,10 (s, 4H), 2,72 (s, 1H), 2,34 (s, 4H), 2,08 (s, 2H), 1,90-1,75 (m, 4H), 1,26 (q, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
107	Ejemplo 2	**H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91-7,79 (m, 2H), 7,31 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,35 (s, 5H), 3,09 (br s, 4H), 2,73 (br s, 1H), 2,39 (br s, 4H), 2,10 (br s, 1H), 1,84 (br s, 3H), 1,32-1,22 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
108	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,15 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 4H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,16 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,62 (s, 3H), 2,60-2,38 (m, 5H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
109	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,83 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,92 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,35-3,15 (m, 4H), 2,74-2,35 (m, 5H), 2,18-2,05 (m, 1H), 2,00-1,73 (m, 4H), 1,64-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
110	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,52 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,82-6,76 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,72 (m, 4H), 3,65-3,54 (m, 2H), 3,53-3,29 (m, 6H), 2,61-2,42 (m, 5H), 2,11 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,99-1,83 (m, 7H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,61-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 442.
111	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,51-4,33 (m, 4H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,49-3,30 (m, 4H), 2,70-2,44 (m, 5H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99-1,780(m, 3H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,57-1,51 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 464.

112	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31-8,26 (m, 1H), 7,57 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,88-6,82 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,73 (m, 6H), 3,49-3,32 (m, 4H), 2,63-2,30 (m, 7H), 2,12 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,02-1,78 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 2H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 478.
113	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,54 (s, 1H), 8,29 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,94-6,89 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,12-3,06 (m, 4H), 2,52-2,32 (m, 8H), 2,07 (dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,69-1,62 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 442.
114	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 12,71 (s, 1H), 8,27 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,4 Hz,1H), 7,50 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz,1H), 7,40 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz,1H), 6,73 (s, 1H), 6,63 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,54-3,11 (m, 4H), 2,90-2,34 (m, 5H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 438.
115	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,04-7,89 (m, 2H), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,75 (s, 3H), 2,59-2,44 (m, 5H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,97-1,60 (m, 5H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
116	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, J = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,95 (dd, J = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,05-6,89 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,08 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,78-3,70 (m, 2H), 3,13 (br s, 4H), 2,57-2,47 (m, 1H), 2,42 (br s, 4H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,22 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
117	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03-3,92 (m, 1H), 3,91-3,74 (m, 4H), 3,41-3,26 (m, 4H), 2,90-2,66 (m, 4H), 2,64-2,48 (m, 5H), 2,12 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,3 Hz, 1H), 1,99-1,78 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 463.
118	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,15 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,30 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,82 (s, 1H), 6,97 (dd, *J* = 6,0 Hz, 10,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,90-3,71 (m, 4H), 3,30-3,09 (m, 4H), 2,62-2,33 (m, 8H), 2,18-2,02 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
119	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,90 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 4,8, 8,0 Hz, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02-3,93 (m, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,50-3,40 (m, 4H), 2,65-2,55 (m, 5H), 2,16 (dd, *J* = 7,6, 13,2 Hz, 1H), 2,04-1,92 (m, 4H), 1,88-1,75 (m, 4H), 1,26-1,21 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 445.

120	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,15 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,05-7,95 (m, 2H), 7,52 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,77 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,32 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,86-2,78 (m, 1H), 2,76-2,62 (m, 4H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,01-1,85 (m, 3H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 423.
121	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,38 (s, 1H), 8,70-8,62 (m, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 3,2, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,10 (br s, 4H), 2,66-2,34 (m, 5H), 2,08 (br dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,74-1,62 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
122	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,68-8,65 (m, 1H), 8,51 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,64-2,42 (m, 5H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,83-1,61 (m, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
123	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,13 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,67-8,63 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (br s, 4H), 2,65-2,41 (m, 5H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,98-1,85 (m, 3H), 1,83-1,68 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
124	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,70-8,53 (m, 1H), 8,43 (d, *J* = 4 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,25-3,04 (m, 4H), 2,63-2,35 (m, 8H), 2,13-2,02 (m, 1H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z [M+H]+ 437.
125	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,86 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,24-8,17 (m, 1H), 8,13 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,08-7,01 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,71 (m, 4H), 3,42-2,98 (m, 4H), 2,77-2,29 (m, 5H), 2,19-2,04 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.
126	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,13-8,07 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,76 (m, 4H), 3,34-3,06 (m, 4H), 2,73-2,42 (m, 5H), 2,16-2,08 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 1H), 1,83-1,67 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
127	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,16 (s, 1H), 8,17 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,75 (m, 4H), 3,18-3,05 (m, 4H), 2,61-2,42 (m, 8H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.

128	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,53 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,96 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,05-3,73 (m, 4H), 3,90-3,00 (m, 4H), 2,60-2,40 (m, 1H), 2,27 (s, 3H), 2,25-1,90 (m, 8H), 1,88-1,17 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
129	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,50 (s, 1H), 8,32 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,85-3,73 (m, 4H), 3,70-2,90 (m, 5H), 2,53 (s, 3H), 2,40-2,33 (m, 1H), 2,15-1,85 (m, 4H), 1,80-1,65 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
130	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,28 (br s, 4H), 2,56 (br s, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
131	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,48 (dd, *J* = 2,4 Hz, 16,4 Hz, 2H), 8,35 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,56 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,82 (m, 1H), 3,82-3,77 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,27-2,88 (m, 4H), 2,56-2,39 (m, 4H), 2,38-2,19 (m, 4H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
132	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,76 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,26-3,03 (m, 4H), 2,67-2,36 (m, 5H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,75-1,63 (m, 1H), 1,55-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
133	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,38 (s, 1H), 8,28-8,21 (m, 1H), 7,90-7,73 (m, 2H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,00-6,90 (m, 1H), 4,15-4,00 (m, 2H), 3,94-3,89 (m, 3H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,14 (s, 4H), 2,51 (s, 1H), 2,43 (s, 4H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 4H), 1,51 (s, 1H), 1,30-1,13 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 452
134	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,30-8,23 (m, 1H), 7,93 (dd, *J* = 4,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,43 (dt, *J* = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,12 (s, 4H), 2,53-2,47 (m, 1H), 2,42 (s, 4H), 2,08 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,86 (m, 2H), 1,79 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,57-1,42 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
135	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 2,2, 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 5,2, 10,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,22-3,04 (m, 10H), 2,57-2,33 (m, 5H), 2,08 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,52 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.

136	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,14- 8,09 (m, 1H), 8,04-7,99 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,21-3,10 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,47-2,35 (m, 4H), 2,08 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,75-1,59 (m, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).. **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.
137	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,38 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,00 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,66 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,24 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 4,110 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,20-2,97 (m, 4H), 2,55-2,49 (m, 1H), 2,48-2,36 (m, 4H), 2,08 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,68 (dd, *J* = 10,0 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
138	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,28 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,39-7,32 (m, 1H), 7,25-7,20 (m, 1H), 7,6 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03-6,95 (m, 1H), 6,93-6,86 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,92-3,78 (m, 2H), 3,77-3,70 (m, 2H), 3,26-2,96 (m, 4H), 2,72-2,18 (m, 5H), 2,14 (s, 3H), 2,09-1,99 (m, 1H), 1,94-1,61 (m, 4H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
139	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,24 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,47-7,42 (m, 1H), 7,42-7,31 (m, 3H), 7,09-6,97 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91- 3,72 (m, 4H), 3,20-3,05 (m, 4H), 2,60-2,46 (m, 1H), 2,45-2,30 (m, 4H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,59-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
140	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,61-7,52 (m, 2H), 7,42 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,16-7,07 (m, 2H), 6,92 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,73 (m, 4H), 3,12 (br s, 4H), 2,59-2,30 (m, 5H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,99-1,76 (m, 3H), 1,75-1,62 (m, 1H), 1,55-1,42 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
141	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,25 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,52-7,43 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 2H), 6,88 (dd, *J* = 4,2 Hz, 7,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,20-3,09 (m, 4H), 2,54-2,43 (m, 1H), 2,43-2,28 (m, 4H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,93-1,79 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
142	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,45-7,40 (m, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,96 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,79- 3,73 (m, 2H), 3,36-3,06 (m, 4H), 2,72-2,29 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,98- 1,78 (m, 4H), 1,64-1,50 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.

143	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,41 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,28 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,12-8,02 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,04-6,93 (m, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 4H), 2,59-2,47 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 4H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
144	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,03-6,96 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,76 (m, 5H), 3,75-3,70 (m, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,81-2,13 (m, 5H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,90-1,60 (m, 4H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
145	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,45 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,14 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 6,92-6,84 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,88-3,79 (m, 5H), 3,76 (d, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,14 (br s, 4 H), 2,61-2,20 (m, 5H), 2,12-2,05 (m, 1H), 1,97-1,75 (m, 3H), 1,73-1,60 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
146	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 7,42 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,97-6,93 (m, 2H), 6,89 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,78 (m, 5H), 3,76 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,83-2,19 (m, 5H), 2,13-2,04 (m, 1 H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,68 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
147	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, *J* = 1,6 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 2H), 7,25 (d, *J* = 4,0 Hz, 2H), 6,89 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,56-2,32 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,12-2,03 (m, 1H), 1,96-1,72 (m, 4H), 1,57 (s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
148	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,0 Hz, 3H), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H) 6,95-6,87 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,73 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,80-2,30 (m, 8H), 2,12 (s, 1H), 2,00-1,73 (m, 4H), 1,55-1,51 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
149	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,09 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,26-7,12 (m, 3H), 7,01 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,76 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 3,97 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,76-3,67 (m, 2H), 3,67-3,61 (m, 2H). 3,01 (s, 4H), 2,45-2,34 (m, 1H), 2,27 (br s, 7H), 1,96 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,82-1,65 (m, 3H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,48-1,31 (m, 1H), 1,11 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
150	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,0, 5,2 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0, 8,8 Hz, 1H), 7,44 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, J = 4,8, 7,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,48 (br s, 5H), 2,12 (br dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 2,00-1,68 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 452.

151	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,30-8,21 (m, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,47 (br d, *J* =8,0 Hz, 2H), 6,93 (dd, *J* = 5,2, 7,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,71 (m, 4H), 3,24 (s, 3H), 3,11 (br s, 4H), 2,55-2,42 (m, 1H), 2,36 (br s, 4H), 2,05 (br dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 1,93-1,74 (m, 3H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 490.
152	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,16 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,89-7,82 (m, 2H), 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,59-4,51 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,75 (m, 4H), 3,27-3,06 (m, 4H), 2,66 -2,40 (m, 5H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,99-1,78 (m, 3H), 1,77 -1,68 (m, 1H), 1,67-1,62 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
153	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,21 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87(dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,74 (m, 4H), 3,22-3,08 (m, 4H), 2,68-2,37 (m, 5H), 2,16 -2,07 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,59 -1,51 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
154	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,85 (s, 2H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,76 (m, 4H), 3,67-3,61 (m, 1H), 3,24-3,09 (m, 4H), 2,66-2,40 (m, 5H), 2,15-2,09 (m, 1H), 1,97-1,81 (m, 3H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,57-1,53 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,19-1,13 (m, 2H), 1,12-1,04 (m, 2H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
155	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,91-7,84 (s, 2H), 7,54 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,28-3,08 (m, 4H), 2,68-2,39 (m, 9H), 2,15-2,08 (m, 1H), 1,98-1,89 (m, 3H), 1,88-1,78 (m, 2H), 1,77-1,70 (m, 1H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465.
156	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 5,2 Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 5H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,29-3,00 (m, 4H), 2,61-2,30 (m, 5H), 2,25 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,96-1,68 (m, 4H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
157	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,08 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,93(dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,18-6,14 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,76 (m, 4H), 3,36-3,31 (m, 4H), 3,02-2,76 (m, 5H), 2,75-2,67 (m, 2H), 2,54-2,47 (m, 2H), 2,31-2,24 (m, 1H), 2,11-1,76 (m, 6H), 1,68-1,58 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 411.

158	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,14 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,4 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,91(dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,76 (m, 4H), 3,18-3,06 (m, 4H), 2,86-2,75 (m, 1H), 2,73-2,51 (m, 5H), 2,15 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,90-1,82 (m, 3H), 1,81-1,72 (m, 4H), 1,61-1,53 (m, 1H), 1,45-1,33 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 427.
159	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,82 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,20 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz 1H), 6,88 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz 1H), 4,03 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,83-3,67 (m, 4H), 3,10-2,98 (m, 4H), 2,55-2,30 (m, 5H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,91-1,71 (m, 3H), 1,67-1,58 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H), 1,16 (t, *J* =7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 428.
160	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (dd, *J* = 2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,80 (m, 5H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,33-2,98 (m, 4H), 2,81-2,29 (m, 5H), 2,26 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,99-1,68 (m, 4H), 1,55-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
161	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,18 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,98 (s, 2H), 7,57 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,46-3,04 (m, 4H), 2,90-2,29 (m, 5H), 2,22-2,07 (m, 1H), 1,99-1,74 (m, 4H), 1,48-1,86 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 411.
162	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 2,00 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,4 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,16 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,84-3,76 (m, 3H), 3,15 (br, 4H), 2,91-2,83 (m, 1H), 2,65-2,42 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 3H), 2,02-1,80 (m, 7H), 1,76-1,67 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
163	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 2,00 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,01 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H), 3,94-3,76 (m, 6H), 3,17(br, 4H), 2,52 (br, 5H), 2,10 (dd, *J* = 6,4 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,81 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,65-1,45 (m, 1H), 1,24 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,0 (s, 9H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 481.
164	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,71 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* =2,0 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01-6,95 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,74 (m, 4H), 3,27-3,02 (m, 4H), 2,70-2,31 (m, 5H), 2,15- 2,04 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,74-1,63 (m, 1H), 1,53-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 456.

165	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,49 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,69 (m, 4H), 3,20 (d, *J* = 11,6 Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 4H), 3,01-2,88 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,70-2,51 (m, 5H), 2,14 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,82 (m, 5H), 1,79-1,71 (m, 3H), 1,62-1,59 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 428.
166	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 18,4 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,56-5,44 (m, 1H), 5,15-5,04 (m, 4H), 4,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2 H), 3,92-3,74 (m, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,53 (br s, 5H), 2,12 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,57 (br, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 467.
167	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,60-3,38 (m, 2H), 3,27-3,06 (m, 6H), 2,84-2,75 (m, 1H), 2,63 (br s, 5H), 2,70-2,55 (m, 1H), 2,30-2,25 (m, 1H), 2,22-1,90 (m, 3H), 1,88-1,71 (m, 2H), 1,58-1,56 (m, 1H) 1,26-1,22 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 414.
168	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,14 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,72 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,43-3,27 (m, 1H), 3,17-3,08 (m, 4H), 2,73-2,53 (m, 5H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,27-2,02 (m, 2H), 1,98-1,77 (m, 8H), 1,76-1,70 (m, 1H), 1,57-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 429.
169	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,14 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,20 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,76 (m, 4H), 3,11 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,88-2,75 (m, 1H), 2,73 (s, 1H), 2,63 (br s, 5H), 2,29 (d, *J* = 10,0 Hz, 2H), 2,14 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,99-1,74 (m, 6H), 1,70-1,62 (m, 4H), 1,57 (s, 1H), 1,33-1,20 (m, 6H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 499.
170	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,47 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,77 (m, 4H), 3,22 (br s, 4H), 3,06-2,71 (m, 7H), 2,33 (d, *J* = 11,2 Hz, 2H), 2,18 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 1,87-1,83 (m, 6H), 1,72-1,57 (m, 4H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 471.
171	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,12 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,12-3,98 (m, 4H), 3,87-3,75 (m, 2H), 3,75-3,68 (m, 2H), 3,08 (br t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,66-2,49 (m, 7H), 2,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,92-1,74 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,57 - 1,48 (m, 1H), 1,17 (dt, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 6H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 445.

172	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,99 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,75-3,65 (m, 1H), 3,18-3,08 (m, 4H), 2,72 (dd, *J* = 7,6 Hz, 18,4 Hz, 1H), 2,68-2,55 (m, 5H), 2,55-2,46 (m, 1H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,26-2,10 (m, 2H), 2,01-1,72 (m, 5H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 427.
173	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,24 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, J = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,20-3,12 (m, 4H), 3,08 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,73-2,51 (m, 5H), 2,42-2,26 (m, 2H), 2,25-2,10 (m, 3H), 1,97-1,82 (m, 3H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,64-1,52 (m, 1H), 1,43-1,29 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 477.
174	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29-8,24 (m, 1H), 7,48 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,54 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,59 (s, 3H), 3,24 (br s, 4H), 2,48 (br s, 5H), 2,11 (br dd, *J* = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,71 (br s, 1H), 1,57-1,48 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 452.
175	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,25 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (dd, *J* = 1,6, 7,2 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,23 (s, 3H), 3,10 (br s, 4H), 2,54-2,23 (m, 5H), 2,12-2,01 (m, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 490.
176	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,93-8,83 (m, 2 H), 8,13 (d, *J* = 3,20 Hz, 1 H), 7,36 (dd, *J* = 2,80, 8,40 Hz, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 7,20, 14,40 Hz, 2 H), 3,98-3,81 (m, 2 H), 3,79-3,74 (m, 2 H), 3,29-2,88 (m, 4 H), 2,85 - 2,23 (m, 5 H), 2,19-2,06 (m, 1 H), 2,01-1,78 (m, 3 H), 1,76-1,61 (m, 1 H), 1,52-1,35 (m, 1 H), 1,23 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 446.
177	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,01 (d, *J* = 3,20 Hz, 1 H), 7,90 (s, 1 H), 7,82 (s, 1 H), 7,31 (dd, *J* = 2,80 Hz, 8,80 Hz, 1 H), 4,10 (dd, *J* = 7,20 Hz, 14,40 Hz, 2 H), 3,97-3,96 (m, 3H), 3,94-3,88 (m, 1 H), 3,86-3,83 (m, 1 H), 3,81-3,76 (m, 2 H), 3,22-2,95 (m, 4 H), 2,71-2,35 (m, 5 H), 2,16-2,09 (m, 1 H), 2,02-1,76 (m, 4 H), 1,75-1,64(m, 1 H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3 H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
178	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,92 (s, 2H), 8,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,29-7,26 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,75 (m, 4H), 3,13-2,98 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,63-2,37 (m, 5H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,71-1,54 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
179	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21 (s, 1H), 9,02 (s, 2H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,30 (dd, *J* = 2,8, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,72 (m, 4H), 3,21-2,92 (m, 4H), 2,70-2,30 (m, 5H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,97-1,84 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,72-1,50 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

180	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,77 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,46 (dd, *J* = 3,6, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,71 (m, 4H), 3,17 (s, 4H), 2,61-2,40 (m, 5H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,98-1,79 (m, 3H), 1,76-1,64 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
181	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,97-7,82 (m, 2H), 7,55-7,23 (m, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,2, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,68 (m, 4H), 3,19 (s, 4H), 2,48 (s, 5H), 2,10 (dd, *J* = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 1,99-1,76 (m, 3H), 1,69 (t, *J* = 10,4 Hz, 1H), 1,56-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
182	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 8,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,79-3,72 (m, 2H), 3,10-2,95 (m, 4H), 2,62-2,35 (m, 5H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,94-1,78 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
183	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,80-8,70 (m, 2H), 7,58-7,41 (m, 1H), 6,60-6,50 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,96-2,35 (m, 5H), 2,34-2,24 (m, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96-1,79 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,20-1,11 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 481.
184	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,03-8,98 (m, 1H), 8,20 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,10 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,31-7,28 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,17-2,90 (m, 4H), 2,64-2,30 (m, 5H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,52-1,38 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465.
185	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,88 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,80 (m, 4H), 3,28 (br s, 4H), 2,56 (br s, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,05-1,80 (m, 4H), 1,60-1,50 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
186	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,88 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,22-2,91 (m, 4H), 2,71-2,37 (m, 5H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 430.
187	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23-8,18 (m, 1H), 7,88 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,44(s, 1H), 6,92-6,86 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 4,59-4,50 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,73 (m, 4H), 3,28-3,11 (m, 4H), 2,66-2,36 (m, 5H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,750-1,65 (m, 2H), 1,59-1,51 (m, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.

188	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,60-7,58 (m, 1H), 7,39 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 4,35-4,27 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,72 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 4H), 2,53-2,34 (m, 5H), 2,10-2,03 (m, 1H), 1,93-1,76 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,48-1,33 (m, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
189	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,85 (br d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 8,29 (br s, 1H), 7,93 (br d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,22 (br s, 1H), 6,88 (br s, 1H), 4,10 (br d, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,77 (br s, 2H), 3,26 (br, 4H), 2,47 (br, 5H), 2,09 (br s, 1H), 2,00-1,80 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,24 (br t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 423.
190	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,55-9,51 (m, 1H), 9,23 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,25-3,00 (m, 4H), 2,66-2,32 (m, 5H), 2,08 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,76 (m, 3H), 1,73-1,66 (m, 1H), 1,57-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 423.
191	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,60 (dd, *J* = 2,8, 4,0 Hz, 1H), 8,37 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 8,23-8,21 (m, 1H), 7,71 (dd, *J* = 2,0, 7,2 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8, 7,2 Hz, 1H), 4,12-4,06 (m, 2H), 3,91-3,72 (m, 4H), 3,27 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,86-2,61 (m, 5H), 2,11 (dd, *J* = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 2,02-1,87 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
192	Ejemplo 6	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,03-3,91 (m, 4H), 3,17 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,59-2,49 (m, 1H), 2,48 (br, *J* = 0,8 Hz, 4H), 2,21-2,18 (m, 1H), 2,02-2,00 (m, 1H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,76-1,75 (m, 1H), 1,55-1,54 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
193	Ejemplo 6	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,73-8,60 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,27 (t, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 3,82-3,70 (m, 4H), 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,80 (t, *J* = 9,2 Hz, 2H), 2,61-2,38 (m, 5H), 2,21-2,05 (m, 1H), 2,02-1,79 (m, 3H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 420.
194	Ejemplo 7	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,17 (d, *J* = 1,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8, 7,60 Hz, 1H), 4,61-4,53 (m, 1H), 4,50-4,40 (m, 1H), 4,29-4,22 (m, 1H), 4,21-4,13 (m, 1H), 3,92-3,67 (m, 4H), 3,09 (br t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 2,57-2,29 (m, 5H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,62 (dd, *J* = 10,0, 12,6 Hz, 1H), 1,53-1,36 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

195	Ejemplo 7	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,09 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* =1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 4,58 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,05-3,83 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,39 (br s, 3H), 2,70 (br s, 4H), 2,38 (t, *J* = 2,4 Hz, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,99-1,85 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,30-1,15 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 433.
196	Ejemplo 8	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,67-4,62 (m, 2H), 3,93-3,76 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,62-2,37 (m, 5H), 2,25- 2,14 (m, 2H), 2,06 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 3H), 1,57-1,48 (m, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 9H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
197	Ejemplo 8	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (s, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87-7,85 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,70 (t, *J* = 1,6 Hz, 2H), 4,12 (t, *J* = 2,0 Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 4H), 3,37 (s, 3H), 3,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,58-2,44 (m, 5H), 2,06 (dd, *J* = 5,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,93-1,80 (m, 3H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.
198	Ejemplo 9	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,35 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,51(d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 1H), 3,91-3,67 (m, 4H), 3,37-2,96(m, 4H), 2,87-2,27 (m, 5H), 2,17-2,03 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 4H), 1,56-1,38 (m, 1H), 0,75-0,56 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
199	Ejemplo 9	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,69-8,61 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 8,4 Hz, 22,0 Hz, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,59-2,52 (m, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,08 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,6 Hz, 1H), 1,94-1,79 (m, 3H), 1,64 (s, 1H), 1,51 (s, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 428.
200	Ejemplo 10	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,69-8,61 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 3,83 (dd, *J* = 8,4 Hz, 22,0 Hz, 2H), 3,78-3,73 (m, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,58-2,51 (m, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,07 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,93-1,78 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 428.
201	Ejemplo 12	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (s, 1H), 8,76-8,60 (m, 2H), 8,55 (br s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,72 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,28-3,99 (m, 4H), 3,17 (br s, 4H), 2,70-2,36 (m, 5H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,03-1,74 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 474.
202	Ejemplo 12	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,26 (br d, *J* = 17,6 Hz, 2H), 8,99 (s, 2H), 8,65 (s, 1H), 8,47 (br s, 1H), 8,37-8,28 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,31-3,99 (m, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,67-2,38 (m, 5H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,05-1,72 (m, 4H), 1,57-1,47 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.

203	Ejemplo 13	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,96-7,76 (m, 2H), 7,08-6,96 (m, 1H), 4,12-3,96 (m, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,64-2,36 (m, 5H), 2,24-2,16 (m, 1H), 2,00 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,96-1,64 (m, 3H), 1,96-1,64 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 419.
204	Ejemplo 14	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,89 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,74 (m, 4H), 3,07-2,91 (m, 4H), 2,59-2,35 (m, 5H), 2,34-2,24 (m, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,96-1,76 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
205	Ejemplo 14	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,30 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,74 (m, 4H), 3,09-2,91 (m, 4H), 2,62-2,37 (m, 5H), 2,09 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,55-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
206	Ejemplo 14	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,30-8,17 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,77 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,90 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,80 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,45-3,20 (m, 4H), 3,02-2,72 (m, 5H), 2,20-2,15 (m, 4H), 2,04-1,92 (m, 2H), 1,86-1,71 (m, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
207	Ejemplo 15	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,84 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 6,91-6,82 (m, 1H), 6,81-6,72 (m, 1H), 4,69-4,56 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,64-3,28 (m, 4H), 2,82-2,50 (m, 5H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,27-2,11 (m, 3H), 2,02-1,81 (m, 4H), 1,79-1,65 (m, 2H), 1,53-1,42 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 415.
208	Ejemplo 15	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,91 (d, *J* =3,2 Hz, 1H), 6,87-6,81 (m, 2H), 4,66-4,63 (m, 1H), 4,10 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,88-3,86 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,46 (br, 3H), 3,13-3,06 (m, 3H), 2,78-2,71 (m, 7H), 2,19-1,84 (m, 6H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
209	Ejemplo 19	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,29 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,18-7,13 (m, 1H), 6,99 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,92 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* =4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,02 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,69-3,64 (m, 2H), 3,13-3,00 (m, 4H), 2,46-2,12 (m, 5H), 2,07 (s, 3H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,88-1,68 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,45-1,38 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
210	Ejemplo 19	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,95 (d, *J* =2,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,98-6,93 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,74 (m, 4H), 3,51-3,13 (m, 4H), 2,77-2,24 (m, 8H), 2,20-2,06 (m, 1H), 2,03-1,72 (m, 4H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.

211	Ejemplo 19	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,48 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,72 (m, 4H), 3,17-3,06 (m, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,51-2,42 (m, 1H), 2,37-2,27 (m, 4H), 2,16-2,11 (s, 3H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,71-1,65 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
212	Ejemplo 19	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,49 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,24-3,14 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,56-2,31 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,73-1,64 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
213	Ejemplo 20	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,78 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,95-3,88 (m, 1H), 3,88-3,83 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 3H), 3,27-2,93 (m, 6H), 2,74-2,54 (m, 4H), 2,53-2,32 (m, 2H), 2,21-2,08 (m, 1H), 2,03-1,89 (m, 2H), 1,88-1,73 (m, 2H), 1,70-1,61 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 450.
214	Ejemplo 20	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,85 (dd, *J* = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 1,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 5,48-5,20 (m, 1H), 4,21-4,06 (m, 4H), 3,92-3,76 (m, 6H), 3,21 (s, 4H), 2,70-2,44 (m, 5H), 2,20-2,09 (m, 1H), 1,98-1,81 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 418.
215	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 2H), 6,95-6,85 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,76-3,68 (m, 2H), 3,20-3,06 (m, 4H), 2,55-2,34 (m, 1H), 2,33-2,16 (m, 4H), 2,10 (s, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,94-1,65 (m, 4H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
216	Ejemplo 22	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,74 (m, 4H), 3,28-3,17 (m, 4H), 2,73 (s, 1H), 2,61 (s, 4H), 2,19 (dd, *J* = 7,6, 12,8 Hz, 1H), 2,02-1,82 (m, 3H), 1,73 (dd, *J* = 9,6, 12,8 Hz, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.
217	Ejemplo 23	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,81 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,74 (m, 4H), 3,15 (br s, 4H), 2,64 (br s, 5H), 2,13 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,01-1,82 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,58-1,51 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 411.
218	Ejemplo 23	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,18 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,77 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,91-3,81 (m, 2H), 3,80-3074 (m, 2H), 3,47-3,33 (m, 4H), 3,11-3,01 (m, 6H), 2,64 (m, 3H), 2,56-2,45 (m, 5H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77-1,67 (m, 1H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.

219	Ejemplo 23	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,34-8,16 (m, 1H), 7,82-7,67 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* =5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,37 (s, 1H), 4,10 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,14 (br s, 4H), 2,62 (br s, 5H), 2,35 (s, 3H), 2,17-2,04 (m, 1H), 2,01-1,60 (m, 5H), 1,24 (t, *J* =7,6 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
220	Ejemplo 23	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,49 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,81 (m, 5H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,42-3,04 (m, 4H), 2,76-2,36 (m, 5H), 2,31 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,99-1,69 (m, 4H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
221	Ejemplo 23	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, J=1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,96 (dd, J = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,75 (m, 4H), 3,20-3,05(m, 4H), 2,65-2,40 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,02-1,74 (m, 3H), 1,74-1,68 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, J = 6,8 Hz, 3H).**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
222	Ejemplo 23	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (dd, J = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,67 (m, 4H), 3,23-3,10 (m, 4H), 2,61-2,31 (m, 5H), 2,14-2,05 (m, 1H), 2,04 (s, 3H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,73-1,62 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 426.
223	Ejemplo 24	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 5,6, 7,2 Hz, 1H), 4,86 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,74 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,49 (t, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 4,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,54 (s, 5H), 2,11 (dd, *J* = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
224	Ejemplo 24	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,30 (t, *J* = 4,4 Hz, 2H), 4,13-4,08 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,90 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,84 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,19 (s, 4H), 2,99 (s, 1H), 2,56 (s, 5H), 2,19-2,07 (m, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,75 (s, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
225	Ejemplo 25	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 11,10 (s, 1H), 9,33 (d, *J* =1,2 Hz, 1H), 8,88-8,72 (m, 1H), 8,63 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 3,98 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,68 (m, 4H), 3,39 (t, *J* = 12,0 Hz, 2H), 3,25-3,11 (m, 5H), 3,05-2,86 (m, 2H), 2,26 (dd, *J* = 7,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,12-2,04 (m, 1H), 2,03-1,70 (m, 4H), 1,15 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
226	Ejemplo 25	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,90 (s, 1H), 7,86-7,75 (m, 2H), 7,16 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,75 (m, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,75-2,45 (m, 5H), 2,11 (dd, *J* =6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,79 (m, 4H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,63-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

227	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,92 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,79 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,87 (m, 1H), 3,87-3,82 (m, 1H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,67-3,36 (m, 9H), 3,36-3,28 (m, 1H), 2,76-2,49 (m, 7H), 2,21-2,11 (m, 1H), 2,09-2,01 (m, 2H), 1,97-1,60 (m, 7H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
228	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,66 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,82(m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,12-2,99 (m, 4H), 2,87-2,34 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 1,97-1,72 (m, 4H), 1,57-1,50 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,24 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 416.
229	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,44 (s, 1H), 7,74 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,67 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,82 (m, 2H), 3,79-3,68 (m, 6H), 3,57-3,29 (m, 4H), 3,04-2,77 (m, 5H), 3,32-2,10 (m, 6H), 2,09-1,87 (m, 5H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
230	Ejemplo 34	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,84 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 4H), 3,46-2,99 (m, 4H), 2,82 (br d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 2,77-2,34 (m, 5H), 2,21-2,12 (m, 1H), 2,01-1,70 (m, 4H), 1,56-1,48 (m, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,63-0,43 (m, 2H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 426.
231	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,81 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 6,72 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,27-4,16 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 4H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,21 (s, 4H), 2,68-2,54 (m, 5H), 2,13 (dd, *J* = 6,8, 12,8 Hz, 1H),2,00-1,88 (m, 2H), 1,84 (dd, *J* = 5,2, 13,6 Hz, 1H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 430.
232	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =7,94 (dd, *J* = 1,2, 4,4 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 1,6, 8,0 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,88-4,66 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,78 (m, 4H), 3,50 (s, 3H), 3,24 (s, 2H), 2,97 (s, 2H), 2,67-2,50 (m, 5H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,10-1,69 (m, 9H), 1,63-1,53 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 446.
233	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 4,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,05-3,80 (m, 5H), 3,77 (s, 3H), 3,64-2,99 (m, 4H), 2,79-2,39 (m, 5H), 2,29-1,77 (m, 5H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 445.
234	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 4,17-4,02 (m, 4H), 4,00-3,91 (m, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,83-3,76 (m, 2H), 3,57-3,48 (m, 2H), 3,11 (dd, *J* = 7,6 Hz, 15,2 Hz, 5H), 2,92-2,60 (m, 4H), 2,28-2,13 (m, 1H), 1,97 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H), 1,87 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 2H), 1,76-1,61 (m, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 447.

248	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,06 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 6,77 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,87-3,75 (m, 4H), 3,07 (br s, 4H), 2,56-2,29 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,09 (br dd, *J* = 7,2, 11,6 Hz, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,72-1,66 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
249	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,84 (s, 2H), 8,21-8,09 (m, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,24 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,73 (m, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,58-2,36 (m, 5H), 2,08 (br dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,94-1,80 (m, 3H), 1,64 (br s, 1H), 1,51 (br s, 1H), 1,28-1,13 (m, 7H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 481.
250	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,58 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,74 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,81 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 2H), 3,19 (br s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,56-2,39 (m, 8H), 2,09 (br dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,93-1,79 (m, 3H), 1,72-1,65 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 1H),1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 451.
251	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =13,54-13,15 (m, 1H), 8,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,99 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,77-7,65 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 1H), 4,25-4,13 (m, 2H), 4,12-4,03 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 1H), 3,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,65-3,45 (m, 3H), 3,34 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H), 2,52-2,41 (m, 1H), 2,33 (s, 1H), 2,24-2,09 (m, 3H), 1,93-1,85 (m, 1H), 1,67 (s, 9H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 467.
252	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 12,59 (br s, 1H), 8,15 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 7,29 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,2 Hz, 1H), 6,73 (s, 1H), 6,70-6,64 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,75 (m, 4H), 3,16 (br s, 4H), 2,47 (br s, 5H), 2,13-2,07 (m, 1H), 1,96-1,83 (m, 3H), 1,81 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,53 (br s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 456.
253	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) Hz** δ_H = 8,72 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H), 8,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,04 (br s, 4H), 2,61 (s, 3H), 2,55-2,34 (m, 5H), 2,07 (br dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,94-1,82 (m, 3H), 1,79 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
254	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,00 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,24 (br s, 4H), 3,12 (br s, 2H), 2,62 (br s, 4H), 2,56 (br s, 5H), 2,41 (s, 3H), 2,14 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,90 (m, 2H), 1,89-1,75 (m, 2H), 1,60-1,53 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
255	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,20 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,94 (s, 2H), 7,59-7,51 (m, 1H), 6,92 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,75 (q, *J* = 8,4 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,85-3,82 (m, 1H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,52 (br s, 5H), 2,11 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,00-1,63 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.

256	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,06 (s, 1H), 8,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,3-7,33 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,88 (m, 1H), 3,86-3,82 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,11 (br s, 4H), 2,56 (br s, 5H), 2,13 (dd, *J* = 6,8 Hz, 10,0 Hz, 1H), 1,99-1,80 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,65-1,64 (m, 9H), 1,60-1,52 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
257	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,89 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,79 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,031 (br s, 4H), 2,55-2,21 (m, 5H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,95-1,76 (m, 3H), 1,71-1,59 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 508.
258	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,16 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,54 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,11 (m, 4H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,78 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,67-2,41 (m, 5H), 2,19-2,08 (m, 1H), 1,97-1,91 (m, 5H), 1,88-1,74 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,95 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
259	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,90-7,76 (m, 2H), 7,58-7,52 (m, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,2 Hz, 6,8 Hz, 1H), 4,22 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,32-3,07 (m, 4H), 2,71-2,39 (m, 5H), 2,17-2,08 (m, 1H), 2,01-1,80 (m, 4H), 1,75-1,60 (m, 1H), 1,55-1,51 (m, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
260	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,93 (s, 1H), 8,59-8,50 (m, 1H), 8,27 (dd, *J* = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,97-7,86 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 4,06-3,96 (m, 2H), 3,84-3,75 (m, 1H), 3,73-3,60 (m, 4H), 3,46 (s, 2H), 3,27-3,06 (m, 6H), 2,19-2,02 (m, 2H), 1,98-1,78 (m, 2H), 1,77-1,61 (m, 1H), 1,60-1,42 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 478.
261	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,13 (dd, *J* = 1,2, 4,8 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,98 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 6,62-6,56 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,17 (s, 4H), 2,57-2,35 (m, 5H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,54-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
262	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,10 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,60 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,22 (t , *J* = 6,0 Hz 1H), 6,55-6,48 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,40-3,05 (m, 4H), 2,76-2,33 (m, 5H), 2,21-2,04 (m, 1H), 2,02-1,74 (m, 4H), 1,55-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
263	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,84-3,75 (m, 4H), 3,72-3,57 (m, 4H), 3,56-3,41 (m, 2H), 3,08 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 2,94-2,78 (m, 5H), 2,74-2,61 (m, 2H), 2,49-2,25 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 4H), 1,96-1,86 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 460.
264	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 464.

265	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 485.
266	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 498.
267	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
268	Ejemplo 1	**^{1}H NMR (CDCl3 400 MHz)** δ_H = 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,29 (br d, *J* = 12,0 Hz, 2H), 7,24-7,20 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,04 (br s, 4H), 2,54-2,28 (m, 5H), 2,09 (br d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 1,96-1,77 (m, 3H), 1,67 (br s, 1H), 1,52-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 494.
269	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
270	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
271	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 464.
272	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
273	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,65 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,31 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,13 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98 (s, 3H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,77-2,38 (m, 5H), 2,11-2,04 (m, 1H), 1,88-1,75 (m, 5H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 494.
274	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 1H), 7,37-7,29 (m, 2H), 7,18-7,12 (m, 1H), 4,70 (br d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,21 (br s, 4H), 2,79 - 2,47 (m, 5H), 2,29-2,18 (m, 1H), 2,11 (br dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,01-1,86 (m, 4H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
275	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
276	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
277	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
278	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
279	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
280	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
281	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,08 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,77 - 7,69 (m, 2H), 7,59 (br d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,9, 8,8 Hz, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,53 - 2,29 (m, 5H), 2,04 (br dd, *J* = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 1,91 - 1,77 (m, 3H), 1,68 - 1,61 (m, 1H), 1,52 - 1,42 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
282	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465.
283	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H= 8,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,43 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 - 7,23 (m, 1H), 7,25 - 7,20 (m, 1H), 4,76 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 - 3,78 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,91 - 3,66 (m, 1H), 3,26 - 2,88 (m, 4H), 2,67 - 2,19 (m, 5H), 2,14 - 2,02 (m, 1H), 1,90 - 1,77 (m, 3H), 1,74 - 1,65 (m, 1H), 1,52 - 1,43 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
284	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.

285	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
286	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,39 (s, 1H), 8,27 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,83 - 7,75 (m, 2H), 7,72 (dd, *J* = 2,8, 9,2 Hz, 1H), 7,39 (dd, *J* = 1,2, 8,8 Hz, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,99 (s, 2H), 3,64 - 3,31 (m, 8H), 2,96 - 2,86 (m, 4H), 2,27 (br dd, *J* = 8,0, 12,8 Hz, 1H), 2,03 - 1,58 (m, 6H), 1,14 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
287	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
288	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 499.
289	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
290	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 497.
291	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
292	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,36 (s, 1H), 8,28 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 - 7,27 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,84 (br d, *J* = 16,0 Hz, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,24 - 2,97 (m, 4H), 2,73 - 2,31 (m, 5H), 2,09 - 2,01 (m, 1H), 1,96 - 1,69 (m, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 456.
293	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,01 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,33 (dd, *J* = 2,8, 8,8 Hz, 1H), 6,15-5,96 (m, 1H), 5,33 (dd, *J* = 1,2, 10,4 Hz, 1H), 5,27 (dd, *J* = 1,2, 17,2 Hz, 1H), 4,79 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,73-2,38 (m, 5H), 2,12 (dd, *J* = 7,6, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,81 (m, 3H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
294	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
295	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 498.
296	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
297	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
298	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
299	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
300	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 494.
301	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 496.
302	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,53 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 7,44 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,40-7,32 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,37-3,01 (m, 4H), 2,78-2,24 (m, 5H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H), 1,54-1,40 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
303	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
304	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 496.
305	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
306	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.

307	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,83 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (br dd, *J* = 2,0 Hz, 8,1 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88 - 3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,03 (br s, 4H), 2,52-2,45 (m, 1H), 2,43-2,27 (m, 8H), 2,06 (br dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
308	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
309	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
310	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
311	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
312	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
313	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,11 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,31-3,00 (m, 4H), 2,75-2,31 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,05-1,70 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.
314	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
315	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 496.
316	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
317	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
318	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
319	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
320	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
321	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
322	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
323	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
324	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
325	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
326	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 499.
327	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 471.
328	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
329	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
330	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
331	Ejemplo 1	**^{1}HNMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,05 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,47 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,26-7,20 (m, 2H), 4,76 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,84-3,79 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,21-2,96 (m, 4H), 2,56-2,35 (m, 7H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,98-1,59 (m, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
332	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 496.
333	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 494.
334	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.
335	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
336	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.

337	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
338	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 499.
339	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
340	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
341	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 487.
342	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 488.
343	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 493.
344	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
345	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
346	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
347	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
348	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
349	Ejemplo 1	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
350	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,08 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,8 Hz, 9,6 Hz, 1H), 7,55 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,18 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,64 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,81 (m, 2H), 3,80-3,75 (m, 2H), 3,61 (s, 3H), 3,19-3,04 (m, 4H), 2,63-2,41 (m, 5H), 2,10 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,80 (m, 4H), 1,61-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
351	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,8 Hz, 9,2 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* =3,2 Hz, 1H), 6,52 (dd, *J* = 1,6 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,25-3,05 (m, 4H), 2,70-2,54 (m, 5H), 2,14 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,00-1,80 (m, 4H), 1,67-1,56 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 429.
352	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,50 (s, 1H), 8,30 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 1,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,16 (br, 4H), 2,53 (br, 1H), 2,45 (br, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,16-2,05 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,70 (br s, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 426.
353	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,05 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,23 (d, *J* =6,8 Hz, 3H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,70 (m, 4H), 3,25-2,85 (m, 4H), 2,65-2,21 (m, 8H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,56-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
354	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,05 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,45-7,35 (m, 2H), 7,34-7,28 (m, 1H), 7,24 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,16 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,69 (m, 4H), 3,45-2,85 (m, 4H), 2,40 (s, 7H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,71-1,51 (m, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.

355	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (s, 1H), 7,17 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,07 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,99 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,65 (m, 4H), 3,15-2,80 (m, 4H), 2,49-2,20 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 2,08-1,99 (m, 1H), 1,94-1,74 (m, 3H), 1,69-1,59 (m, 1H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
356	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (s, 1 H), 8,07 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,59-7,49 (m, 2H), 7,23 (dd, *J* = 3,2, 8,4 Hz, 1H), 7,13 (t, *J* = 8,8 Hz, 2H), 4,08 (dd, *J* = 7,2, 14,0 Hz, 2H), 3,95-3,89 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,26-3,15 (m, 4H), 2,81-2,57 (m, 5H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,04-1,77 (m, 5H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
357	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,09 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,46-7,38 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,12-7,02 (m, 1H), 4,09 (dd, *J* = 7,2, 14,4 Hz, 2H), 3,99-3,90 (m, 1H), 3,89-3,82 (m, 1H), 3,76 (s, 2H), 3,43-3,06 (m, 4H), 2,97-2,39 (m, 5H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,88-1,77 (m, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
358	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,14 (d, *J* = 2,80 Hz, 1 H), 7,79-7,67 (m, 4 H), 7,26-7,24 (m, 1 H), 4,09 (dd, *J* = 6,80, 14,00 Hz, 2 H), 3,95-3,79 (m, 2 H), 3,79-3,74 (m, 2 H), 3,29-2,77 (m, 4 H), 2,74-2,20(m, 5 H), 2,17-2,06 (m, 1 H), 2,04-1,86 (m, 2 H), 1,85-1,66 (m, 2 H), 1,66-1,59 (m, 1 H), 1,23 (t, *J* = 7,20 Hz, 3 H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 464.
359	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,53 (s, 1H), 8,14 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,70 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 7,27 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,04 (br t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,58 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,55-2,48 (m, 1H), 2,41 (br s, 4H), 2,08 (dd, *J* = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,66 (dd, *J* = 9,6, 12,8 Hz, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
360	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,30-8,10 (m, 1H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 6,8 Hz, 1H), 7,36 (br d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,15-6,97 (m, 1H), 6,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,62 (s, 3H), 2,93 (br s, 4H), 2,64-2,23 (m, 5H), 2,08 (br d, *J* = 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,76 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 470.
361	Ejemplo 1	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,06 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,18 (dd, *J* = 2,8 Hz , 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,74 (m, 4H), 3,64-3,58 (m, 3H), 3,11 (br s, 4H), 2,60-2,35 (m, 5H), 2,21 (s, 3H), 2,10 (dd, *J* = 6,8 Hz , 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,75 (m, 3H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 484.
362	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,74 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,64 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,41-6,52 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,99 (m, 3H), 3,15-3,43 (m, 8H), 2,78 (s, 1H), 2,43 (s, 4H), 1,85-2,18 (m, 6H), 1,16-1,33 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.

363	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,76 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 6,51-6,31 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,48-3,13 (m, 8H), 2,73 (s, 1H), 2,37 (s, 4H), 2,10-2,00 (m, 2H), 1,98-1,76 (m, 4H), 1,30-1,17 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
364	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24-9,12 (m, 1H), 8,70-8,60 (m, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 7,10-6,97 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,47-3,11 (m, 8H), 2,91-2,68 (m, 1H), 2,64-2,30 (m, 4H), 2,10 (s, 2H), 2,01-1,70 (m, 4H), 1,31-1,18 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 423.
365	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,37 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,48-3,19 (m, 4H), 3,09 (s, 4H), 2,79-2,65 (m, 1H), 2,34 (s, 4H), 2,03 (s, 2H), 1,94-1,78 (m, 4H), 1,25-1,21 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
366	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** **δ_H** = 8,01 (br s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,31 (br d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,49-3,34 (m, 3H), 3,31 (br s, 1H), 3,25 (br s, 1H), 3,09 (br s, 4H), 2,75 (br s, 1H), 2,39 (br s, 4H), 2,05 (br s, 1H), 1,97-1,83 (m, 3H), 1,31-1,20 (m, 4H).
367	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,60 - 6,12 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,44 (br s, 5H), 2,12 (br dd, *J* = 6,4 Hz, 12,0 Hz, 1H), 2,01-1,66 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
368	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,46-3,17 (m, 2H), 3,17-2,96 (m, 4H), 2,95-2,79 (m, 1H), 2,21-1,96 (m, 2H), 1,95-1,68 (m, 7H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
369	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,02 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,38-3,17 (s, 2H), 3,17-2,92 (m, 4H), 2,92-2,74 (m, 1H), 2,17-1,94 (m, 2H), 1,93-1,62 (m, 7H), 1,54-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
370	Ejemplo 2	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,73 (m, 4H), 3,30-3,10 (m, 4H), 3,72 (s, 3H), 2,58-2,46 (m, 4H), 2,44-2,30 (m, 4H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,81-1,76 (m, 1H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,58-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469.
371	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,17 (s, 2H), 8,38 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,68-7,40 (m, 1H), 7,18-6,96 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,87 (m, 1H), 3,86-3,81 (m, 1H), 3,78-3,75 (m, 2H), 3,44-3,02 (m, 4H), 2,78-2,31 (m, 4H), 2,19-2,08 (m, 1H), 2,06-1,78 (m, 4H), 1,72-1,47 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.

372	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,93-8,86 (m, 1H), 8,53 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 8,36 (dd, *J* = 1,6 Hz 4,8 Hz, 1H), 8,38-8,34 (m, 1H), 8,03 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,04 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,86 (m, 1H), 3,85-3,81 (m, 1H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,22 (br s, 4H), 2,67-2,45 (m, 5H), 2,12 (br dd, *J* = 7,2, 12,0 Hz, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,70 (br s, 1H), 1,54 (br s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H.)
373	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,17-8,14 (m, 1H), 7,73-7,68 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,29-3,11 (m, 4H), 2,74-2,55 (m, 8H), 2,17-2,07 (m, 1H), 2,03-1,92 (m, 2H), 1,90-1,85 (m, 1H), 1,84-1,73 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
374	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,88 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 - 3,85 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,51 (s, 4H), 2,68 (s, 5H), 2,17 (dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 2,08-1,70 (m, 5H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 448.
375	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,91 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,84-3,79 (m, 2H), 3,50 (s, 4H), 2,65 (s, 5H), 2,16 (dd, *J* = 6,8, 12,7 Hz, 1H), 2,04-1,67 (m, 5H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.
376	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,20-8,12 (m, 1H), 7,91-7,82 (m, 1H), 6,96-6,86 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,99 - 3,79 (m, 4H), 3,72-3,44 (m, 5H), 3,39-3,31 (m, 4H), 2,51-2,40 (m, 1H), 2,20 (m, 1H), 2,10-1,91 (m, 3H), 1,87-1,74 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 389.
377	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,20-4,04 (m, 6H), 3,95-3,74 (m, 4H), 3,45-3,36 (m, 4H), 2,74-2,61 (m, 5H), 2,41-2,28 (m, 2H), 2,25-2,15 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 428.
378	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,27 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,9-3,75 (m, 5H), 3,52-3,25 (m, 4H), 2,80-2,40 (m, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 2H), 1,85-1,62 (m, 11H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
379	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,23 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,54 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,96-6,63 (m, 2H), 6,60 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,31-3,06 (m, 4H), 2,63-2,28 (m, 5H), 2,08 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,60-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 488.

380	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,63 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,16-4,06 (m, 3H), 3,91-3,75 (m, 4H), 3,41-3,26 (m, 4H), 2,67-2,46 (m, 5H), 2,33-2,20 (m, 2H), 2,19-2,08 (m, 3H), 2,04-1,81 (m, 5H), 1,72 (dd, *J* = 9,6 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 427.
381	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,71 (s, 1H), 8,26 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,73 (m, 4H), 3,18 (br s, 4H), 2,71-2,34 (m, 5H), 2,20-2,01 (m, 1H), 2,01-1,77 (m, 3H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 438.
382	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,67 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,19 (dd, J = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, J = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,01-4,80 (m, 1H), 4,06 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,76 (m, 2H), 3,75-3,56 (m, 2H), 3,14 (br s, 4H), 3,00 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 2,60-2,38 (m, 5H), 2,08-2,03 (m, 1H), 1,95-1,71 (m, 3H), 1,68-1,63 (m, 1H), 1,56-1,41 (m, 1H), 1,20 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 452.
383	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,66 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,94-7,86 (m, 1H), 7,83 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,73 (m, 4H), 3,40-3,00 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,72-2,32 (m, 5H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,97-1,85 (m, 2H), 1,83-1,76 (m, 1H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
384	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,92-8,82 (m, 1H), 8,30 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,72-7,64 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,03 (s, 3H), 3,95-3,72 (m, 4H), 3,38-2,97 (m, 4H), 2,86-2,34 (m, 5H), 2,21-2,09 (m, 1H), 2,04-1,91 (m, 2H), 1,88-1,82 (m, 1H), 1,75-1,53 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 471.
385	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,85-8,68 (m, 1H), 8,39-8,20 (m, 1H), 7,91-7,73 (m, 3H), 7,02-6,90 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 2H), 3,92-3,74 (m, 4H), 3,18 (br s, 4H), 2,62-2,35 (m, 5H), 2,16-2,07 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 4H), 1,72 (br d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 1,28-1,20 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 502.
386	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,16 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,28-8,18 (m, 2H), 7,86 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,07 (br s, 4H), 2,62-2,33 (m, 5H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,97-1,63 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
387	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,26 (s, 1H), 8,73 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,09 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,52-3,13 (m, 4H), 2,76-2,30 (m, 5H), 2,28-2,03 (m, 2H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

388	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,62 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,04 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,56-6,48 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,22 (s, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,61-2,39 (m, 5H), 2,15-2,04 (m, 1H), 1,95-1,78 (m, 3H), 1,75-1,64 (m, 1H), 1,56-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
389	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,71 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 6,50 (dd, *J* = 3,2, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,02 (s, 4H), 2,58-2,36 (m, 8H), 2,12-2,04 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 4H), 1,59-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
390	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H= 7,81 (t, *J* = 8,4 Hz), 6,28 (dd, *J* = 3,2, 8,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,81 (m, 6H), 3,78 (s, 2H), 2,66-2,53 (m, 5H), 2,16-2,09 (m, 1H), 1,99-1,81 (m, 3H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 388.
391	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,16-8,11 (m, 1H), 7,41 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,87-3,80 (m, 2H), 3,75 (s, 2H), 3,03 (s, 4H), 2,54-2,40 (m, 1H), 2,39-2,19 (s, 4H), 2,09-2,02 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 4H), 1,74-1,51 (m, 1H), 1,25-1,21 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 471.
392	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (s, 1H), 8,18-8,14 (m, 1H), 8,13-8,10 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,83 (m, 2H), 3,82-3,71 (m, 2H), 3,09 (br s, 4H), 2,66-2,44 (m, 5H), 2,18-2,09 (m, 1H), 2,04-1,81 (m, 4H), 1,79-1,62 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
393	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,30 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,62-7,51 (m, 1H), 4,22-4,16 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,83 (m, 3H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,35-3,22 (m, 3H), 2,75-2,52 (m, 5H), 2,23-2,08 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 4H), 1,81-1,67 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 430.
394	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,23 (d, *J* = 2,8 Hz, 0,5H), 8,12 (d, *J* = 2,8 Hz, 0,5H), 7,97 (s, 0,5H), 7,87 (d, *J* = 0,4 Hz, 0,5H), 7,67 (dd, *J* = 2,8, 7,6 Hz, 0,5H), 7,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 0,5H), 4,17-4,04 (m, 2H), 3,99-3,70 (m, 4H), 3,29 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,92 (s, 2H), 2,72-2,52 (m, 2H), 2,52-2,34 (m, 5H), 2,24-2,05 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,59 (s, 5H), 1,31-1,17 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
395	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,06 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,33(d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,57 (dd, *J* = 3,2, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,76 (s, 3H), 2,57-2,35 (m, 5H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,96-1,77 (m, 3H), 1,70-1,64 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
396	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,04 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,76 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,57-4,50 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,79-3,75 (m, 2H), 3,21 (br s, 4H), 2,75-2,62 (m, 5H), 2,13 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 2,01-1,80 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 1H), 1,55 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 471.

397	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,77 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,23-8,06 (m, 2H), 7,87-7,67 (m, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 2H), 3,19-3,10 (m, 6H), 3,10-3,04 (m, 4H), 2,58-2,49 (m, 1H), 2,48-2,37 (m, 4H), 2,12-2,02 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,72-1,64 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 511.
398	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ = 8,80-8,58 (m, 2H), 8,50 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,21 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 6,87 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,77 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 3,01 (s , 4H), 2,50-2,18 (m, 5H), 2,13 (s, 3H), 2,06-1,98 (m, 1H), 1,96-1,66 (m, 4H), 1,51-1,39 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
399	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,00 (s, 1H), 8,37-8,30 (m, 1H), 8,02-7,95 (m, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,07-6,98 (m, 1H),4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,15 (s, 4H), 2,59-2,27 (m, 8H), 2,17-2,02 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
400	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,00 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,91 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,55 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,91-3,69 (m, 4H), 3,33-3,03 (m, 4H), 2,75-2,33 (m, 8H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,96-1,85 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
401	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,48-7,35 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 3,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,68 (m, 7H), 3,22 (s, 4H), 2,55 (s, 5H), 2,20-2,10 (m, 1H), 1,98-1,80 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,63-1,47 (m, 2H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
402	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,60 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 6,51 (dd, *J* = 3,6, 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,24-2,92 (m, 4H), 2,68-2,30 (m, 5H), 2,20 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,99-1,76 (m, 5H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
403	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,11 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,52 (dd, *J* = 3,2 Hz,, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,73 (m, 4H), 3,12 (br s, 4H), 2,38 (br s, 5H), 2,08 (br s, 1H), 2,05-1,87 (m, 2H), 1,84 (br s, 1H), 1,79 (br s, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
404	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,15 (s, 1H), 8,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,45 (s, 2H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,32-3,05 (m, 7H), 2,66-2,25 (m, 5H), 2,08 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,76 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,57-1,47 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.
405	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,96 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,28 (m, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,3 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,75 (m, 4H), 3,10 (m, 4H), 2,61-2,32 (m, 5H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,73-1,63 (m, 1H), 1,54-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 466.

406	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,00 (br s, 1H), 8,68 (br s, 1H), 8,55 (br s, 1H), 8,19 (br s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 4,11-4,05 (m, 2H), 3,91-3,74 (m, 4H), 3,18 (br s, 4H), 3,04-2,71 (m, 3H), 2,69-2,36 (m, 2H), 2,33-2,03 (m, 3H), 2,00-1,84 (m, 4H), 1,82 (br s, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 467.
407	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,01 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,73-8,61 (m, 1H), 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,64-7,51 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,70 (m, 4H), 3,19 (s, 2H), 3,16-2,64 (m, 5H), 2,06-1,88 (m, 2H), 1,88-1,72 (m, 4H), 1,70-1,63 (m, 2H), 1,48 (s, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 467.
408	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,16 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,14 (br s, 4H), 2,40 (br s, 5H), 2,08 (br dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,66 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 492.
409	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,08 (s, 4H), 2,77 (s, 3H), 2,64-2,21 (m, 5H), 2,14-2,04 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
410	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,84-8,75 (m, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,71 (m, 4H), 3,11 (br s, 4H), 2,56-2,31 (m, 5H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,97-1,70 (m, 4H), 1,48 (s, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 448.
411	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,40 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* =7,2 Hz, 2H), 3,89-3,79 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,63-2,32 (m, 5H), 2,08 (dd, *J* =7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,01-1,94 (m, 1H), 1,92-1,77 (m, 3H), 1,66 (s, 1H), 1,51 (s, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,12-1,05 (m, 2H), 0,99-0,91 (m, 2H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 463.
412	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,70 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 8,66 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,06 (br s, 4H), 2,51-2,20 (m, 5H), 2,07-2,02 (m, 1H), 1,92-1,72 (m, 4H), 1,55-1,39 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
413	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,72 (dd, *J* = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,64 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,77 (m, 2H), 3,72 (s, 2H), 3,08 (br s, 4H), 2,44 (br s, 1H), 2,24 (br s, 4H), 2,04 (br dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,92-1,76 (m, 4H), 1,48 (br s, 1H), 1,20 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 491.

414	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 6,59 (dd, J = 3,2, 8,0 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,19 (br s, 4H), 2,79-2,29 (m, 5H), 2,12 (br dd, J = 7,2, 12,8 Hz, 1H), 1,99-1,80 (m, 3H), 1,74 (br s, 1H), 1,59-1,54 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
415	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,77-8,63 (m, 2H), 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,25 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,71 (m, 4H), 3,40-2,95 (m, 4H), 2,66-2,13 (m, 5H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,95-1,77 (m, 3H), 1,72-1,63 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
416	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 2,4 Hz, 9,6 Hz, 1H), 4,56-4,44 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,02-3,76 (m, 6H), 3,66-3,56 (m, 2H), 3,52-3,10 (m, 4H), 2,95-2,30 (m, 5H), 2,17 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 2,07-1,76 (m, 8H), 1,56-1,39 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 463.
417	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,84 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,75 (m, 4H), 3,11 (br s, 4H), 2,59 (br s, 5H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,77-1,74 (m, 1H), 1,62 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
418	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,20 (s, 1H), 8,76-8,61 (m, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,85-6,18 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,63-2,38 (m, 5H), 2,08 (br dd, *J* = 6,4 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,66 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
419	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,38 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 2H), 7,00 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,80 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,41-2,95 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,45 (s, 5H), 2,09 (s, 1H), 2,02-1,81 (m, 3H), 1,80 (s, 1H), 1,68-1,61 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
420	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,25-8,18 (m, 1H), 8,15 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 6,64 (dd, *J* = 6,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,86-3,73 (m, 4H), 3,23-3,04 (m, 4H), 2,52-2,23 (m, 5H), 2,04 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,93-1,73 (m, 3H), 1,63-1,55 (m, 1H), 1,46 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 471.
421	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,25 (s, 1H), 8,31 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 4,09 (q, J = 7,2 Hz, 2H), 3,94 - 3,75 (m, 4H), 3,40 - 3,16 (m, 4H), 2,99 - 2,79 (m, 3H), 2,08 - 1,95 (m, 2H), 1,95 - 1,77 (m, 6H), 1,75 - 1,66 (m, 1H), 1,56 - 1,48 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.

422	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,76 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 2,4, 9,6 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,72 (s, 2H), 4,55-4,47 (m, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,85 (m, 2H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,37 (br s, 4H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,64 (br s, 5H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,17 (dd, *J* = 6,8, 12,8 Hz, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 1H), 1,83-1,74 (m, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
423	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,56 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 8,25 (dd, *J*= 6,0 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,52 (t, *J*= 8,8 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,65 (dd, *J*= 5,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,08 (q,*J*= 7,2 Hz, 2H), 3,86-3,72 (m, 4H), 3,15 (d, *J*= 4,4 Hz, 4H), 2,52-2,28 (m, 5H), 2,04 (dd, *J*= 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,63-1,57 (m, 1H), 1,53-1,40 (m, 1H), 1,22 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
424	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,20 (dd, *J* = 5,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* =1,6 Hz, 1H), 6,66 (dd, *J* = 5,6 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,74 (m, 4H), 3,21 (t, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,67-2,37 (m, 5H), 2,09 (dd, *J* = 6,8, 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,79 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,59-1,49 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
425	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, *J*= 5,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,67 (dd, *J* = 5,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q,*J*= 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,64 (m, 4H), 3,30-3,05 (m, 4H), 2,65-2,23 (m, 5H), 2,07-2,05 (m, 1H), 1,93-1,77 (m, 3H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,61-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J*= 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.
426	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,56 (s, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,26 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,77 (m, 4H), 3,31-3,03 (m, 4H), 2,75-2,41 (m, 5H), 2,13 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,80-1,72 (m, 1H), 1,59-1,47 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 509.
427	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,48 (br s, 1H), 8,26 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,94 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,81 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 3,31-2,92 (m, 4H), 2,78-2,26 (m, 5H), 2,19-2,05 (m, 1H), 2,01-1,71 (m, 4H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 509.
428	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 13,00 (s, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 2H), 6,71 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 6,59 (dd, *J* = 1,2, 6,8 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,70 (m, 4H), 3,25 (s, 4H), 2,51 (s, 5H), 2,11 (dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 1,99-1,83 (m, 3H), 1,78 (s, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 472.
429	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,13 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,79 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,35 (br s, 4H), 2,85-2,31 (m, 5H), 2,14-2,06 (m, 1H), 1,98-1,76 (m, 4H), 1,59-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 468.

430	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,74-7,71 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 5H), 3,80-3,74 (m, 2H), 3,42-3,27 (m, 4H), 2,65-2,52 (m, 5H), 2,46-2,36 (m, 3H), 2,16-2,10 (m,1H), 1,98-1,89 (m, 2H), 1,86-1,81 (m, 1H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,64-1,53 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz ,3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
431	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,25 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,79 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,44 (s, 3H), 3,30-3,20 (m, 4H), 2,64 (br, 5H), 2,18-2,14 (m, 1H), 2,03-1,85 (m, 3H), 1,83-1,75 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 389.
432	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,14 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,94 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,28 (m, 1H), 6,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,17 (br s, 4H), 2,62-2,39 (m, 5H), 2,09 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,69 (br d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 1,51 (br s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 489.
433	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23-9,17 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,38 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,20 (br s, 4H), 2,49 (br s, 5H), 2,10 (br dd, *J* = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,68 (t, *J* = 10,8 Hz, 1H), 1,53 (br s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
434	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (br s, 1H), 8,61 (br s, 1H), 8,41 (br s, 1H), 7,87 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,53 (br d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,94-4,14 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,81 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,21 (br s, 4H), 2,49 (br s, 5H), 2,10 (br s, 1H), 2,00-1,78 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 1H), 1,57-1,45 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 0,83-0,77 (m, 4H) . **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
435	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,74-8,68 (m, 1H), 8,57 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,96 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,12 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,81 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,22 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,62-2,52 (m, 1H), 2,51-2,39 (m, 4H), 2,10 (dd, *J* = 7,2, 12,5 Hz, 1H), 1,99 - 1,78 (m, 3H), 1,69 (dd, *J* = 9,6, 12,5 Hz, 1H), 1,55 - 1,48 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 448.
436	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,78 (s, 1H), 7,55 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,91-3,76 (m, 4H), 3,35-3,05(m, 4H), 2,71-2,35 (m, 5H), 2,11 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,71 (s, 1H), 1,66-1,61 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,24 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 450.
437	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,67 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,18 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,90 (br d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,83 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,16-4,04 (m, 5H), 4,02-3,96 (m, 1H), 3,12 (br s, 4H), 3,01-2,84 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,67-2,42 (m, 5H), 2,13-1,99 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.

438	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,36 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,76-7,72 (m, 1H), 4,16-4,01(m, 5H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,19-2,75 (m, 7H), 2,70-2,39 (m, 5H), 2,13-1,95 (m, 1H),1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
439	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,87 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 8,17 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,8-7,71 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 5H), 4,01-3,96 (m, 1H), 3,32-3,06 (m, 4H), 3,02-2,82 (m, 3H), 2,78-2,34 (m, 5H), 2,19-1,90 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
440	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,18 (d, *J* = 0,8 Hz, 1H), 8,62 (dd, *J* = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,81 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,79 (m, 2H), 3,78-3,71 (m, 2H), 3,14 (br s, 4H), 2,65-2,36 (m, 5H), 2,23 (s, 3H), 2,07 (br dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,74 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,55-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
441	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,30-8,18 (m, 2H), 8,10 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,8, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,76 (m, 4H), 3,13 (s, 4H), 2,58 (s, 5H), 2,20-2,07 (m, 1H), 2,03-1,80 (m, 3H), 1,73-1,65 (m, 1H), 1,57-1,40 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 497.
442	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,46-7,31 (m, 5H), 7,28 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 5,01 (s, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,71 (m, 4H), 3,70-3,25 (m, 4H), 2,80-2,30 (m, 5H), 2,12 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,99-1,75 (m, 4H), 1,66-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, *J* =7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457, 459.
443	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,52 (s, 1H), 9,26 (dd, *J* = 1,2 Hz, 5,6 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,67 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,09 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,63-2,26 (m, 5H), 2,07 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,75 (m, 3H), 1,65 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 1,55-1,40 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.
444	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H=** 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,01-6,91 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,98-3,82 (m, 4H), 3,82-3,75 (m, 2H), 3,73-3,66 (m, 2H), 3,37 (br s, 4H), 2,77-2,39 (m, 5H), 2,18-2,08 (m, 1H), 2,03-1,70 (m, 8H), 1,53-1,45 (m, 1H), 1,36 (s, 3H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 477.
445	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,54 (s, 1H), 9,25 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,20 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,72 (m, 4H), 3,04 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,60-2,32 (m, 5H), 2,10-2,01 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,68-1,62 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
446	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,16 (dd, *J* = 1,6 Hz , 4,8 Hz, 1H), 8,27 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,11 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 8,02 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,68 (m, 4H), 3,20-3,00 (m, 4H), 2,59-2,28 (m, 5H), 2,06 (dd, *J* = 6,4 Hz , 12,4 Hz, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,70-1,61 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.

447	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,21 (s, 1H), 8,19-8,08 (m, 2H), 7,23 (t, *J* = 60,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, *J* = 5,6 Hz, 9,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,71 (m, 4H), 3,30-3,00 (m, 4H), 2,64-2,40 (m, 5H), 2,10 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,58-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
448	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,18 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 4H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 3,52 (t, *J* = 10,8 Hz, 2H), 3,14-3,06 (m, 5H), 2,64 (br s, 5H), 2,15 (d, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,99-1,71 (m, 8H), 1,55-1,50 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 429.
449	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,56-8,50 (m, 1H), 7,86 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (dd, *J* = 4,4 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,50-7,42 (m, 1H), 6,51 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,80 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,60-2,40 (m, 5H), 2,08 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,72-1,68 (m, 1H), 1,57-1,46 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
450	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δH = 8,44 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,64 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,33 - 7,27 (m, 1H), 6,44 (dd, *J* = 3,2, 8,4 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 2H), 3,18 (br s, 4H), 2,50 (br d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 2,37 (br s, 4H), 2,06 (dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 1,93 - 1,78 (m, 3H), 1,72 - 1,66 (m, 1H), 1,51 (br s, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 476.
451	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,55 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,14-4,05 (m, 4H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,56-3,47 (m, 2H), 3,12 (br s, 4H), 3,08-2,98 (m, 1H), 2,62 (br s, 5H), 2,14 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,99-1,82 (m, 3H), 1,80-1,75 (m, 1H), 1,74-1,65 (m, 4H), 1,59-1,52 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 447.
452	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,85 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,10 (s, 1H), 8,06-7,98 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 1H), 3,93-3,72 (m, 4H), 3,20-3,10 (m, 4H), 2,70-2,40 (m, 5H), 2,11 (dd, *J* = 6,8 Hz , 12,4 Hz, 1H), 1,98-1,78 (m, 3H), 1,76-1,68 (m, 1H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 446.
453	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 7,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,81 (q, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,69 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,49 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,73 (m, 4H), 3,20 (br s, 4H), 2,60-2,33 (m, 5H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,58-1,45 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.
454	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,51 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,69 (t, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,35-7,27 (m, 1H), 6,43 (dd, *J* = 3,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,79 (m, 2H), 3,77-3,72 (m, 2H), 3,18 (br s, 4H), 2,54-2,44 (m, 1H), 2,35 (br s, 4H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,94-1,76 (m, 3H), 1,60-1,64 (m, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458.

455	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,06 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,73 (d, *J* = 6,4 Hz, 1H), 7,39 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 4,13-4,04 (m, 5H), 3,95 (s, 3H), 3,12 (br s, 4H), 3,00-2,89 (m, 3H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,11-2,02 (m, 1H), 1,72 (br s, 2H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 461.
456	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,83 (s, 2H), 7,51 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 (dd, *J* = 3,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,73 (m, 4H), 3,15 (br s, 4H), 2,79 (s, 3H), 2,61-2,33 (m, 5H), 2,10-2,05 (m, 1H), 1,97- 75 (m, 3H), 1,75-1,73 (m, 1H), 1,57-1,40 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
457	Ejemplo 3	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 7,43 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,54 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,70 (m, 4H), 3,10 (br s, 4H), 2,60-2,21 (m, 8H), 2,11-1,99 (m, 1H), 1,95-1,75 (m, 3H), 1,71-1,62 (m, 1H), 1,52-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
458	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,49 (s, 1H), 8,31-8,27(m, 1H), 7,42-7,37 (m, 1H), 6,95-6,90 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,74 (m, 4H), 3,23-3,08 (m, 4H), 2,61-2,38 (m, 5H), 2,32 (s, 3H), 2,13-2,05 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,75-1,65 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 426.
459	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 7,52 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,89 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H),4,6 (t, *J* = 6,4 Hz, 2 H), 4,18-4,07 (m, 4H),3,90-3,76 (m, 4H), 3,16 (s, 4H), 2,94 (t, *J* = 6,4 Hz, 2H), 2,55 (s, 5H), 2,15-2,10 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,79-1,67 (m, 2H), 1,29-1,18 (m, 6H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 511.
460	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,09 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,42 (t, *J* = 6,0 Hz, 2 H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2 H), 3,91-3,83 (m, 1H), 3,81- 3,70 (m, 3H), 3,22 (s, 4H), 2,93-2,79 (m, 7H), 2,17- 2,06 (m, 1H), 2,03-1,86 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 483.
461	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29-8,22 (m, 2H), 7,75-7,65 (m, 4H), 7,49 -7,44 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,72 (m, 4H), 3,35-3,23 (m, 4H), 2,96-2,69 (m, 5H), 2,19- 2,11 (m, 1H), 2,09-1,90 (m, 3H), 1,90-1,76 (m, 2H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 446.
462	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,19 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,91 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,55 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,56 (br s, 2H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,92-3,79 (m, 2H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,16 (s, 4H), 2,61-2,52 (m, 1H), 2,46 (s, 4H), 2,15-2,03 (m, 1H), 1,98-1,67 (m, 4H), 1,63-1,48 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
463	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,37-7,27 (m, 1H), 7,03-6,95 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,78 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,28-2,97 (m, 4H), 2,63-2,15 (m, 5H), 2,12-2,00 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H).). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 457.

464	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,32 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 2H), 7,12-7,06 (m, 1H), 6,96-6,88 (m, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,77 (m, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,28-3,03 (m, 4H), 2,52-2,14 (m, 5H), 2,11-1,98 (m, 1H), 1,94-1,58 (m, 4H), 1,52-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473. Mezcla de atropisómeros.
465	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,26 (dd, *J* = 2,0 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,40 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 6,87 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,81-6,75 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,88-3,71 (m, 7H), 3,20-3,07 (m, 4H), 2,50-2,22 (m, 5H), 2,09-2,01 (m, 1H), 1,94-1,72 (m, 3H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,54-1,44 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 469. Mezcla de atropisómeros.
466	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 7,32-7,27 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 1H), 4,10 (q, *J*=7,2 Hz, 2H), 3,94-3,72 (m, 7H), 3,32-3,01 (m, 4H), 2,65-2,28 (m, 5H), 2,16 (s, 3H), 2,14 (s, 3H), 2,12-2,07 (m, 1H), 2,01-1,77 (m, 4H), 1,62-1,52 (m, 1H), 1,24 (t, *J* =7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
467	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,36-8,27 (m, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,30-7,27 (m, 1H), 7,01-6,93 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,98-3,81 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 2H), 3,55-3,25 (m, 4H), 3,02-2,25 (m, 5H), 2,21-1,78 (m, 6H), 1,22 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 489.
468	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,13 (br s, 1H), 7,64-7,57 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,85 (m, 2H), 3,83-3,75 (m, 2H), 3,72-3,63 (m, 1H), 3,20 (br, 4H), 2,69 (br, 5H), 2,45-2,32 (m, 2H), 2,20-1,80 (m, 9H), 1,62- 1,49 (m, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 399.
469	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H) ,7,30 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,81 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,99-5,94 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,48-3,15 (m, 6H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,74-2,38 (m, 7H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,01-1,70 (m, 4H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
470	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,13 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 6,78 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,81 (s, 1H), 4,21-4,06 (m, 4H), 3,92-3,82 (m, 2H), 3,81-3,75 (m, 2H), 3,34 (br s, 4H), 2,71-2,38 (m, 9H), 2,29 (s, 1H), 2,19-2,08 (m, 2H), 1,95-1,73 (m, 5H), 1,62-1,49 (m, 1H), 1,31-1,21 (m, 6H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 497.
471	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,22 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,90-6,78 (m, 1H), 6,62 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,08 (q, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,90-3,78 (m, 2H), 3,77-3,71 (m, 8H), 3,26-2,98 (m, 4H), 2,52-2,15 (m, 5H), 2,12-2,07 (m, 1H), 1,95-1,63 (m, 4H), 1,51-1,40 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 481.

472	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,83 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 8,27 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,96-7,89 (m, 1H), 7,45 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,55 (dd, *J* = 4,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,71 (m, 4H), 3,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,57-2,45 (m, 1H), 2,39 (br, 4H), 2,11-2,01 (m, 1H), 1,96-1,78 (m, 3H), 1,71-1,60 (m, 1H), 1,56-1,42 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 422.
473	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,28 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,79-3,73 (m, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,28-3,07 (m, 4H), 2,64-2,34 (m, 5H), 2,29 (s, 3H), 2,14-2,05 (m, 1H), 1,98-1,70 (m, 4H), 1,56-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
474	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,27 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,48 (dd, *J* = 1,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,98 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,83 (m, 2H), 3,83-3,77 (m, 2H), 3,14 (br t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,03-2,96 (m, 2H), 2,78-2,72 (m, 2H), 2,64 (br, 5H), 2,15 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,00-1,89 (m, 2H), 1,89-1,83 (m, 1H), 1,82-1,77 (m, 1H), 1,65-1,54 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 398.
475	Ejemplo 4	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,63 (s, 1H), 7,74 (dd, *J* = 2,0 Hz, 8,0 Hz, 1H), 7,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,66 (m, 4H), 3,38-2,91 (m, 4H), 2,75-2,20 (m, 8H), 2,15-2,00 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 1H), 1,53-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 454.
476	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,70-8,65 (m, 1H), 8,22-8,19 (m, 1H), 8,11-8,04 (m, 1H), 7,95-7,89 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,82 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,52-3,14 (m, 4H), 2,92-2,42 (m, 5H), 2,20-2,11 (m, 1H), 2,06-1,80 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). LCMS m/z [M+H]+ 459.
477	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,12-8,97 (m, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,21 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,76 (m, 4H), 3,20-3,09 (m, 4H), 2,63-2,45 (m, 5H), 2,11 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77-1,69 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 475.
478	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,78-8,64 (m, 1H), 8,33-8,23 (m, 1H), 8,04-7,79 (m, 3H), 7,11-6,84 (m, 1H), 5,89 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 4,96-4,83 (m, 1H), 4,77-4,64 (m, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,90-3,69 (m, 4H), 3,31-2,95 (m, 5H), 2,82-2,68 (m, 1H), 2,63-2,20 (m, 5H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,97-1,73 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 1H), 1,53-1,46 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 478.
479	Ejemplo 5	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,31 (s, 1H), 8,66-8,63 (m, 1H), 8,47 (t, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,06 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (qd, *J* = 7,2 Hz, 3,6 Hz, 2H), 3,89-3,72 (m, 4H), 3,57-3,51 (m, 1H), 3,10 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,53-2,41 (m, 3H), 2,40-2,22 (m, 2H), 2,11-1,94 (m, 1H), 1,90-1,72 (m, 3H), 1,69-1,60 (m, 1H), 1,53-1,39 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 3H), 1,05 (t, *J* = 6,4 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.

480	Ejemplo 6	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,25 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,33 (d, *J* =2,8 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,07-3,95 (m, 4H), 3,89 (s, 3H), 3,17 (t, *J* = 4,0 Hz, 4H), 2,61-2,48 (m, 5H), 2,16 (dd, *J* = 4,0 Hz, 12,0 Hz, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,72 (dd, *J* = 9,6 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,54-1,51 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
481	Ejemplo 6	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,66 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33-8,32 (m, 1H), 7,87 (dd, *J* = 2,0 Hz, 3,6 Hz, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 4,06-3,99 (m, 5H), 3,98-3,92 (m, 2H), 3,17(br, 4H), 2,65-2,34 (m, 5H), 2,15 (br, 1H), 2,06-1,80 (m, 3H), 1,71 (br, 1H), 1,52-1,43 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465.
482	Ejemplo 7	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 477.
483	Ejemplo 7	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (s, 1H), 8,71-8,65 (m, 1H), 8,47 (d, *J* =2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 5,2 Hz, 10,4 Hz, 1H), 4,04-4,00 (m, 1H), 3,83-3,74 (m, 4H), 3,15 (s, 4H), 2,53-2,45 (m, 5H), 2,06 (dd, *J* = 6,4 Hz, 12,0 Hz, 1H), 1,92-1,78 (m, 3H), 1,69-1,63 (m, 1H), 1,51 (br, 1H), 0,70-0,62 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
484	Ejemplo 8	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65-8,64 (m, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,61 (d, *J* = 2,4 Hz, 2H), 3,90-3,77 (m, 4H), 3,20-3,09 (m, 4H), 2,61-2,39 (m, 5H), 2,11-2,03 (m, 1H), 1,95-1,79 (m, 3H), 1,65 (s, 1H), 1,57-1,44 (m, 1H), 1,33-1,23 (m, 1H), 0,79-0,68 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
485	Ejemplo 9	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,37 (s, 1H), 8,69-8,63 (m, 1H), 8,51(d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,06-3,97 (m, 1H), 3,89-3,70 (m, 4H), 3,25-2,97 (m, 4H), 2,68-2,29 (m, 5H), 2,14-1,98 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 4H), 1,55-1,43 (m, 1H), 0,69-0,62 (m, 4H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 453.
486	Ejemplo 12	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H** = 9,24 (br s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,48 (br s, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (br s, 1H), 4,39-4,15 (m, 2H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,16 (br s, 4H), 2,65-2,38 (m, 5H), 2,14 (br s, 1H), 2,02-1,81 (m, 3H), 1,73 (br s, 1H), 1,54-1,43 (m, 1H), 1,37-1,30 (m, 2H), 1,23-1,14 (m, 2H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
487	Ejemplo 14	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,85 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,71 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,93 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,87 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97 (s, 3H), 3,90-3,74 (m, 4H), 3,08-3,01 (m, 4H), 2,57-2,44 (m, 5H), 2,10 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,78 (m, 3H), 1,74-1,66 (m, 1H), 1,54-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
488	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (s, 1H), 8,70-8,25 (m, 2H), 7,13 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,10-4,80 (m, 1H), 4,22 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,81 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 3,77-3,66 (m, 2H), 3,27-3,18 (m, 4H), 2,81-2,65 (m, 4H), 2,55-2,41 (m, 1H), 2,25-2,12 (m, 1H), 2,04-1,83 (m, 3H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 447.

489	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,54 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,35 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,85-3,77 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 7H), 2,75-2,60 (m, 5H), 2,13 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,03-1,83 (m, 3H), 1,82-1,72 (m, 1H), 1,66-1,62 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 423.
490	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,27 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,47 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,02 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86-3,72 (m, 4H), 3,57-3,43 (m, 1H), 3,14-2,85 (m, 6H), 2,16 (dd, *J* = 6,4, 12,4 Hz, 1H), 1,95-1,85 (m, 2H), 1,80-1,73 (m, 1H), 1,56 (t, *J* = 11,2 Hz, 1H), 1,44-1,32 (m, 1H), 1,21 (t, *J*=7,2 Hz, 3H), 0,69 (br s, 2H), 0,44-0,36 (m, 2H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 449.
491	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (s, 1H), 8,32-8,26 (m, 1H), 7,75 (d, *J* =7,6 Hz, 1H), 6,84-6,76 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,68 (m, 4H), 3,44 (s, 1H), 3,08-2,68 (m, 5H), 2,01-1,86 (m, 2H), 1,86-1,72 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 1H),1,51-1,35 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
492	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,20 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,46-8,36 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (dq, *J* = 4,4 Hz, 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,74 (m, 4H), 3,32-3,15 (m, 2H), 3,15-2,91 (m, 4H), 2,84-2,69 (m, 1H), 2,61-2,47 (m, 1H), 2,10-1,70 (m, 5H), 1,62-1,54 (m, 1H), 1,23 (dt, *J* = 4,0 Hz, 7,2 Hz, 3H), 1,11 (d, *J* = 5,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443.
493	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,14 (s, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 8,48(d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,72 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,00 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,88-3,72 (m, 4H), 3,23-2,98 (m, 5H), 2,85 (s, 1H), 2,58(s, 1H), 2,40 (s, 1H), 1,94-1,75 (m, 3H), 1,74-1,65 (m, 3H), 1,26-1,21 (m, 3H), 0,98 (d, *J* = 4,0 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
494	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,31 (s, 1H), 8,65-8,62 (m, 1H), 8,48-8,45 (m, 1H), 8,39-8,36 (m, 1H), 7,91 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,13-4,06 (m, 2H), 3,89-3,72 (m, 4H), 3,55 (s, 1H), 3,14-3,06 (m, 2H), 2,54-2,22 (m, 5H), 2,13-1,95 (m, 1H), 1,94-1,69 (m, 4H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 3H), 1,06 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
495	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =9,14 (s, 1H), 8,67-8,64 (m, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,82 (dd, *J* =1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,09 (qd, *J* = 3,6 Hz, 7,2 Hz, 2H), 3,89-3,72 (m, 4H), 3,24-2,97 (m, 5H), 2,89-2,77 (m, 1H), 2,64-2,53 (m, 1H), 2,44-2,35 (m, 1H), 2,11-1,85 (m, 2H), 1,84-1,74 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H), 1,23 (td, *J* = 3,6 Hz, 6,8 Hz, 3H), 1,09-0,89 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.
496	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,43-8,34 (m, 1H), 8,32-8,22 (m, 1H), 7,07 (ddd, *J* = 2,4 Hz, 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (dq, *J* = 2,8 Hz, 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,55 (m, 8H), 3,43-3,26 (m, 2H), 3,19-2,99 (m, 2H), 2,95-2,78 (m, 2H), 2,58 (br d, *J* =11,2 Hz, 1H), 2,15-2,05 (m, 1H), 2,00-1,82 (m, 3H), 1,80-1,68 (m, 1H), 1,55-1,45 (m, 1H), 1,24 (dt, *J* = 2,4 Hz, 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 459.
497	Ejemplo 16	**LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.

498	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,81-8,70 (m, 1H), 8,65-8,57 (m, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 3,35-8,24 (m, 1H), 7,65-7,53 (m, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,07 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,87-3,74 (m, 4H), 3,53-3,43 (m, 4H), 3,28-3,19 (m, 2H), 3,06-2,96 (m, 1H), 2,41-2,33 (m, 1H), 2,01-1,90 (m, 1H), 1,80-1,71 (m, 2H), 1,67-1,56 (m, 2H), 1,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 1,44-1,34 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 435.
499	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21 (s, 1H), 8,52-8,44 (m, 2H), 7,21-7,15 (m, 1H), 4,20-4,12 (m, 3H), 4,10-4,00 (m, 3H), 3,95-3,90 (m, 1H), 3,83-3,72 (m, 1H), 3,25-3,15 (m, 4H), 3,10-3,02 (m, 1H), 2,72-2,65 (m, 2H), 2,63-2,55 (m, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,17-2,10 (m, 1H), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 431.
500	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,52-8,45 (m, 1H), 8,37-8,27 (m, 1H), 7,91-7,81 (m, 1H), 7,07-6,97 (m, 1H), 4,14-4,04 (m, 3H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,71-3,65 (m, 1H), 3,19-3,10 (m, 4H), 2,99-2,89 (m, 1H), 2,54-2,43 (m, 2H), 2,42-2,33 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 1H), 2,07-1,97 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
501	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,20 - 9,02 (m, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,31 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,01 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,15-4,04 (m, 3H), 4,02-3,92 (m, 3H), 3,87 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,69 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,25-3,06 (m,4H), 3,02-2,87 (m, 1H), 2,61 (s, 3H), 2,55-2,43 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 2H), 2,29 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,04 (dd, *J* = 8,4 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
502	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,63-8,43 (m, 1H), 8,40-8,16 (m, 1H), 7,68-7,41 (m, 2H), 7,20 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,3 Hz, 1H), 4,15-4,02 (m, 3H), 4,01-3,79 (m, 4H), 3,71-3,52 (m, 1H), 3,08 (s, 4H), 2,92-2,71 (m, 1H), 2,41-2,09 (m, 8H), 1,99 (s, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 438.
503	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,59-9,48 (m, 1H), 9,32-9,14 (m, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,68 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,15-4,02 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,90-3,84 (m, 1H), 3,71-3,63 (m, 1H), 3,25-3,03 (m, 4H), 3,01-2,86 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 2H), 2,38-2,23 (m, 3H), 2,08-1,96 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 447.
504	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,84-8,68 (m, 2H), 8,34-8,23 (m, 1H), 7,62-7,48 (m, 1H), 7,06-6,92 (m, 1H), 4,16-4,06 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,77-3,68 (m, 1H), 3,22-3,07 (m, 4H), 3,03-2,92 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,50-2,40 (m, 2H), 2,38-2,26 (m, 2H), 2,14-2,01 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 436.
505	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,27 - 9,04 (m, 1H), 8,45-8,25 (m, 1H), 8,16-8,05 (m, 1H), 8,04-7,97 (m, 1H), 7,49 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,17-4,03 (m, 3H), 4,02-3,91 (m, 3H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,68 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 3,21-3,03 (m, 4H), 3,00-2,76 (m, 1H), 2,50-2,37 (m, 2H), 2,37-2,21 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.

506	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 10,97 (s, 1H), 8,37-8,25 (m, 1H), 7,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,78-7,68 (m, 1H), 7,09-6,88 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 3H), 4,04-3,93 (m, 3H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,76-3,64 (m, 1H), 3,30-3,08 (m, 4H), 3,01-2,85 (m, 1H), 2,58-2,45 (m, 2H), 2,45-2,36 (m, 2H), 2,31 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 2,14-1,90 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
507	Ejemplo 16	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,29 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,73 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 8,00-7,96 (m, 2H), 7,03-6,98 (m, 1H), 4,14-4,07 (m, 3H), 4,02-3,94 (m, 3H), 3,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 3,70 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 3,19 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 3,00-2,87 (m, 1H), 2,53-2,45 (m, 2H), 2,42-2,34 (m, 2H), 2,34-2,25 (m, 1H), 2,10-2,00 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
508	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,16 (s, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,0 Hz, 2H), 3,99-3,68 (m, 4H), 3,09 (br s, 4H), 2,65 (br s, 5H), 2,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,13 (s, 1H), 2,05-1,67 (m, 4H), 1,65-1,58 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 461.
509	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,45 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,88 (m, 2H), 3,86-3,70 (m, 4H), 2,63-2,43 (m, 3H), 2,27-2,16 (m, 2H), 2,01-1,72 (m, 7H), 1,70-1,56 (m, 2H), 1,47-1,36 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 449.
510	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,92 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,75-8,70 (m, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,73 (m, 4H), 3,29-3,24 (m, 2H), 3,17-3,02 (m, 4H), 2,93-2,82 (m, 1H), 2,16-2,06 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 5H), 1,71-1,60 (m, 3H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 449.
511	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,07-7,96 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,41-3,18 (m, 4H), 2,98-2,77 (m, 3H), 2,09-1,97 (m, 2H), 1,95-1,80 (m, 6H), 1,76-1,66 (m, 1H), 1,55-1,44 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
512	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,03 (s, 1H), 8,51-8,46 (m, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H), 3,91 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,69-3,61 (m, 2H), 3,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,04 (s, 4H), 2,81-2,66 (m, 1H), 2,34 (d, *J* = 1,6 Hz, 4H), 2,09-1,88 (m, 2H), 1,79-1,66 (m, 2H), 1,06 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.
513	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (s, 1H), 8,70-8,63 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,4 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,08-4,83 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,83-3,73 (m, 3H), 3,17 (br s, 4H), 2,98-2,88 (m, 1H), 2,46 (br d, *J* = 1,6 Hz, 4H), 2,27-2,11 (m, 2H), 1,90 (br dd, *J* = 1,6 Hz, 3,6 Hz, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

514	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (s, 1H), 8,50-8,41 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,16-4,06 (m, 3H), 4,05-3,95 (m, 3H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 3,22-3,10 (m, 4H), 3,07-2,98 (m, 1H), 2,70-2,59 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,38-2,29 (m, 1H), 2,13-2,04 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 431.
515	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,13-6,96 (m, 1H),4,20-3,86 (m, 6H), 3,20-3,08 (m, 4H), 2,99-2,81 (m, 3H), 2,61-2,45 (m, 5H), 2,09-1,97 (m, 1H),1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
516	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,40-8,25 (m, 2H), 4,29-3,88 (m, 7H), 3,23-2,94 (m, 7H), 2,85-2,70 (m, 3H), 2,62-2,48 (m, 1H), 2,25-2,02 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465. Pico 1.
517	Ejemplo 17	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,63-8,58 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,80 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,18-2,95 (br s, 2H), 2,67-2,51 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,12-2,00 (m, 3H), 1,99-1,85 (m, 4H), 1,81-1,65 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443. Pico 1.
518	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,66 (dd, *J* = 1,6, 2,4 Hz, 1H), 8,48 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0, 7,6 Hz, 1H), 7,13-6,96 (m, 1H), 4,15-3,95 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 4H), 2,99-2,83 (m, 3H), 2,61-2,44 (m, 5H), 2,09-1,97 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
519	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (s, 1H), 8,49-8,39 (m, 2H), 7,15 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,14-4,06 (m, 3H), 4,05-3,96 (m, 3H), 3,94-3,87 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 3,22-3,11 (m, 4H), 3,09-2,96 (m, 1H), 2,72-2,59 (m, 2H), 2,58-2,48 (m, 2H), 2,39-2,29 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 431.
520	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,23 (s, 1H), 8,69-8,62 (m, 1H), 8,49 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,34 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,03 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 5,06-4,84 (m, 1H), 4,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,11 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,85-3,74 (m, 3H), 3,17 (br s, 4H), 2,99-2,87 (m, 1H), 2,45 (br s, 4H), 2,27-2,12 (m, 2H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,82-1,69 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.
521	Ejemplo 18	**^{1}H NMR (Metanol-d_4 400 MHz)** δ_H = 9,12 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,65 (dd, *J* = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,86 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,05 (dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,00 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,89 (t, *J* = 6,0 Hz, 1H), 3,73-3,59 (m, 3H), 3,05 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,53 (q, *J* = 8,4 Hz, 1H), 2,42 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 2,18-2,10 (m, 1H), 2,05-1,97 (m, 1H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 1H), 1,16 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 439.

522	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,25 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,02 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,75 (m, 4H), 3,40-3,16 (m, 4H), 2,99-2,79 (m, 3H), 2,08-1,95 (m, 2H), 1,95-1,77 (m, 6H), 1,75-1,66 (m, 1H), 1,56-1,48 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 473.
523	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,92 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,75-8,67 (m, 1H), 8,56 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,29 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,78 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,06 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,72 (m, 4H), 3,30-3,24 (m, 2H), 3,19-3,03 (m, 4H), 2,96-2,82 (m, 1H), 2,17-2,06 (m, 1H), 1,99-1,80 (m, 5H), 1,71-1,59 (m, 3H), 1,53-1,43 (m, 1H), 1,21 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 449.
524	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,19 (s, 1H), 8,63 (m, 1H), 8,44 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 8,24 (dd, *J* = 1,2 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 1,2 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,99-3,87 (m, 2H), 3,86-3,62 (m, 4H), 2,71-2,43 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,00-1,72 (m, 7H), 1,71-1,57 (m, 2H), 1,48-1,34 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 449.
525	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,41-8,90 (m, 1H), 8,25 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,77 (m, 4H), 3,10 (br s, 4H), 2,91-2,54 (m, 5H), 2,50 (d, *J* = 2,8 Hz, 3H), 2,14 (s, 1H), 2,05-1,69 (m, 4H), 1,66-1,60 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 461.
526	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,20 (s, 1H), 8,31 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,29-3,09 (m, 4H), 2,71-2,45 (m, 5H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,98-1,77 (m, 4H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 463.
527	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,22 (s, 1H), 8,41-8,29 (m, 2H), 4,38-3,66 (m, 7H), 3,26-2,87 (m, 6H), 2,85-2,65 (m, 4H), 2,64-2,49 (m, 1H), 2,13 (s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 465. Pico 2.
528	Ejemplo 18	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,66-8,55 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,80 (m, 2H), 3,78-3,72 (m, 2H), 3,18-2,95 (m, 2H), 2,65-2,50 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,97-1,83 (m, 4H), 1,71-1,58 (m, 5H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443. Pico 2.
529	Ejemplo 19	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,57-8,52 (m, 1H), 8,33 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,65 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,53-7,43 (m, 1H), 7,37-7,31 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,71 (m, 4H), 3,26-3,06 (m, 4H), 2,58-2,17 (m, 5H), 2,15-2,02 (m, 1H), 1,97-1,77 (m, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,34-1,19 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 440.
530	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,80 (s, 1H), 8,62 (br s, 2H), 8,55 (br s, 1H), 8,01 (br d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,49-7,35 (m, 1H), 4,11 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,96 (br s, 2H), 3,91-3,82 (m, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,10-2,96 (m, 2H), 2,83 (br s, 2H), 2,63 (br d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 2,06 (br dd, *J* = 6,8 Hz, 12,0 Hz, 1H), 1,94 (br d, *J* = 12,0 Hz, 1H), 1,85 (br d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 1,78-1,75 (m, 1H), 1,54 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 1,24 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437.

531	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,06 (d, *J* = 1,6 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,52 (d, *J* =2,4 Hz, 1H), 8,33 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,88 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,07 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,89 (br s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,84 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 3,80-3,75 (m, 3H), 3,50 (br d, *J* = 3,2 Hz, 2H), 3,22 (t, *J* = 5,2 Hz, 2H), 2,10 (dd, *J* = 8,0 Hz, 13,2 Hz, 1H), 1,95-1,83 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,65-1,60 (m, 1H), 1,26-1,21 (m, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 437.
532	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,05 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,35-8,31 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 3H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,21 (t, *J* = 4,8 Hz, 2H), 2,12-2,06 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 437. Pico 1.
533	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,05 (br s, 1H), 8,67 (br s, 1H), 8,51 (br s, 1H), 8,35-8,29 (m, 1H), 7,90-7,85 (m, 1H), 7,09-7,03 (m, 1H), 4,88 (br s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,84-3,80 (m, 2H), 3,79-3,74 (m, 3H), 3,54-3,46 (m, 2H), 3,25-3,18 (m, 2H), 2,13-2,06 (m, 1H), 1,94-1,84 (m, 3H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 437. Pico 2.
534	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,80 (s, 1H), 8,67-8,58 (m, 2H), 8,55 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,42 (dd, *J* = 4,8 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 4,01 (s, 2H), 3,87 (dd, *J* = 8,4 Hz, 20,4 Hz, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,19-2,98 (m, 2H), 2,89 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,15-2,03 (m, 1H), 2,01-1,93 (m, 1H), 1,91-1,78 (m, 3H), 1,60 (s, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437. Pico 2.
535	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,79 (s, 1H), 8,65-8,57 (m, 2H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,00 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,41 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96 (s, 2H), 3,86 (dd, *J* = 8,4 Hz, 18,0 Hz, 2H), 3,78 (s, 2H), 3,09-2,95 (m, 2H), 2,82 (s, 2H), 2,67-2,57 (m, 1H), 2,05 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,97-1,91 (m, 1H), 1,86-1,79 (m, 2H), 1,77-1,73 (m, 1H), 1,60-1,47 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 6,8 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 437. Pico 1.
536	Ejemplo 21	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,20 (s, 1H), 8,47-8,41 (m, 2H), 7,14 (dd, *J* =5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,87-3,83 (m, 2H), 3,28-3,05 (m, 4H), 2,83-2,59 (m, 4H), 2,11-1,93 (m, 3H), 1,82 (br d, *J* =11,6 Hz, 2H), 1,55-1,60 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H), 1,05 (br s, 3H). **LCMS** $[M+H]^+$ 443.
537	Ejemplo 22	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,77-8,66 (m, 2H), 8,53 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86-3,77 (m, 2H), 3,73 (s, 2H), 2,92 (t, *J* = 4,8 Hz, 4H), 2,50-2,38 (m, 1H), 2,24 (s, 4H), 2,08 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 2,06-1,97 (m, 1H), 1,92-1,84 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,62-1,58 (m, 1H), 1,50-1,37 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 455.
538	Ejemplo 22	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,09 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,93 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,71-6,39 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,44-3,11 (m, 8H), 2,71 (s, 1H), 2,32 (s, 4H), 2,01 (s, 2H), 1,86 (q, *J* = 6,8 Hz, 4H), 1,29-1,17 (m, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

539	Ejemplo 32	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,18 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,79 (br dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,70 (br s, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,77 (m, 4H), 3,28 (br s, 4H), 2,70 (br s, 5H), 2,38 (s, 3H), 2,18 (br s, 1H), 2,07-1,99 (m, 2H), 1,96-1,92 (m, 1H), 1,90-1,83 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
540	Ejemplo 32	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H** = 8,26-8,14 (m, 2H), 7,45-7,37 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,74 (m, 4H), 3,49-3,15 (m, *J* = 10,0 Hz, 4H), 2,63 (br s, 5H), 2,17 (br s, 2H), 2,07 (s, 3H), 1,97 (br s, 1H), 1,85 (br d, *J* = 4,4 Hz, 2H), 1,82-1,71 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 444.
541	Ejemplo 32	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,25 (d, *J* = 1,2 Hz, 1H), 8,49 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,12 (dt, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 2H), 4,12 (dq, *J* = 3,2 Hz, 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,77 (m, 4H), 3,53-3,21 (m, 4H), 3,11-2,86 (m, 3H), 2,72 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 2,28-2,09 (m, 1H), 2,06-1,82 (m, 3H), 1,72 (dt, *J* = 9,2 Hz, 12,4 Hz, 1H), 1,61-1,44 (m, 1H), 1,26 (dt, *J* = 2,8 Hz, 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 479.
542	Ejemplo 32	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,16 (s, 1H), 8,38 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 8,32 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,97-4,71 (m, 1H), 4,66-4,46 (m, 1H), 4,03 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,86-3,69 (m, 4H), 3,49-3,15 (m, 4H), 3,11-2,49 (m, 4H), 2,22-1,65 (m, 6H), 1,17 (dt, *J* = 2,4 Hz, 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 461.
543	Ejemplo 32	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,53 (s, 1H), 8,55-8,37 (m, 2H), 8,28 (d, *J* = 4,8 Hz, 1H), 5,13-4,95 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 4,00-3,84 (m, 4H), 3,18 (t, *J* = 5,2 Hz, 4 H), 2,95-2,71 (m, 5H), 2,43-2,12 (m, 3H), 1,75 (dd, *J* = 10,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 447.
544	Ejemplo 33	**^{1}H NMR (CD_3OD 400 MHz)** δ_H = 7,87 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 7,15 (dd, *J* = 1,6 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,07 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,76 (m, 4H), 3,74-3,65 (m, 1H), 3,58-3,38 (m, 4H), 2,91-2,77 (m, 2H), 2,75-2,63 (m, 8H), 2,49-2,34 (m, 2H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,02-1,84 (m, 3H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,65-1,51 (m, 1H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 464.
545	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H** = 7,96 (dd, *J* = 1,6, 4,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 1,6, 7,6 Hz, 1H), 6,83 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,76 (m, 4H), 3,56 (s, 8H), 3,03 (s, 4H), 2,69-2,42 (m, 5H), 2,22-2,08 (m, 1H), 2,01-1,69 (m, 4H), 1,64-1,58 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 529.
546	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H** = 7,94 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H), 7,11 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 4,8, 7,6 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,76 (m, 4H), 3,52 (br s, 4H), 3,03 (br s, 8H), 2,59 (br s, 5H), 2,16 (dd, *J* = 7,2, 12,4 Hz, 1H), 2,01-1,84 (m, 3H), 1,75 (d, *J* = 10,0 Hz, 1H), 1,59-1,51 (m, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 429.
547	Ejemplo 33	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz) δ_H** = 7,79 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H), 6,84-6,79 (m, 1H), 6,66 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 4,36-4,24 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,96-3,72 (m, 8H), 3,20 (s, 3H), 2,70-2,50 (m, 6H), 2,20-2,07 (m, 3H), 2,02-1,70 (m, 5H), 1,28-1,16 (m, 5H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 456.

548	Ejemplo 34	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,03 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 7,21 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,8 Hz, 1H), 5,61 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,32-3,22 (m, 2H), 3,16-3,05 (m, 4H), 3,00-2,92 (m, 2H), 2,55 (s, 5H), 2,51 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 2,19-2,09 (m, 1H), 2,03-1,68 (m, 5H), 1,26-1,21 (m, 3H), 1,10 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 462.
549	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,19 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,41 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,83 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 12,8 Hz, 2H), 4,29 (d, *J* = 13,6 Hz, 2H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,76 (m, 4H), 3,26 (s, 4H), 2,57 (s, 5H), 2,19-1,58 (m, 6H), 1,51 (s, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 512.
550	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,21 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,50 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 6,96 (dd, *J* = 5,2 Hz, 8,0 Hz, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,77 (m, 5H), 3,65 (s, 2H), 3,41 (s, 1H), 3,27-3,09 (m, 5H), 2,63 (s, 5H), 2,31-2,09 (m, 2H), 2,01-1,71 (m, 5H), 1,59-1,56 (m, 1H), 1,48 (d, *J* = 6,8 Hz, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 514.
551	Ejemplo 35	**^{1}HNMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,75-8,71 (m, 1H), 8,29-8,21 (m, 1H), 7,89-7,81 (m, 2H), 7,73 (br d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,02-6,91 (m, 1H), 6,75 (s, 1H), 4,34-4,28 (m, 2H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,91-3,71 (m, 4H), 3,40-3,09 (m, 4H), 2,60-2,38 (m, 5H), 2,13-2,01 (m, 1H), 1,96-1,80 (m, 3H), 1,73-1,55 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 506.
552	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** = 8,70-8,62 (m, 1H), 8,25 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,87-7,80 (m, 2H), 7,73 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,0 Hz, 1H), 6,97 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,71 (dd, *J* = 2,8 Hz, 10,0 Hz, 1H), 4,08 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,99-3,74 (m, 9H), 3,51 (dd, *J* = 12,0 Hz, 11,6 Hz, 1H), 3,29 (br s, 4H), 2,75-2,60 (m, 5H), 2,15-1,25 (m, 6H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 508.
553	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,29 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,61 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,92 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,91-3,77 (m, 4H), 3,26 (br s, 4H), 3,08 (m, 2H), 2,62-2,50 (m, 7H), 2,12 (m, 1H), 1,98-1,58 (m, 5H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
554	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,13 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,54-7,46 (m, 1H), 6,91(dd, *J* = 5,2 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,70 (m, 4H), 3,30-3,13 (m, 5H), 2,75-2,51 (m, 5H), 2,18-2,03 (m, 3H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,89-1,81 (m, 3H), 1,80-1,74 (m, 1H), 1,73-1,66 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 1H), 1,55-1,43 (m, 2H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 413.
555	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,13-8,09 (m, 1H), 7,31-7,27 (m, 1H), 6,81-6,76 (m, 1H), 5,82-5,78 (m, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,97-3,74 (m, 4H), 3,64-3,15 (m, 4H), 2,98-2,43 (m, 5H), 2,34 (s, 2H), 2,23-2,12 (m, 3H), 2,06-1,90 (m, 2H), 1,85 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,75-1,61 (m, 5H), 1,58-1,52 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 425.
556	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,17-8,11 (m, 1H), 7,29 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 6,84-6,75 (m, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 3H), 3,94-3,82 (m, 2H), 3,81-3,76 (m, 2H), 3,34 (s, 4H), 2,77-2,44 (m, 7H), 2,39 (s, 1H), 2,23-2,11 (m, 2H), 2,01-1,89 (m, 3H), 1,85 (dd, *J* = 6,0, 13,6 Hz, 1H), 1,81-1,69 (m, 2H), 1,65-1,57 (m, 2H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 441.

557	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,31 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,2 Hz, 1H), 6,82 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,80 (s, 1H), 4,16-4,01 (m, 4H), 3,93 -3,74 (m, 4H), 3,63-3,53 (m, 2H), 3,47-3,20 (m, 4H), 2,70-2,41 (m, 7H), 2,17-2,09 (m, 1H), 1,99-1,79 (m, 3H), 1,78-1,64 (m, 1H), 1,58-1,54 (m, 1H), 1,52-1,47 (m, 9H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 526.
558	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H =8,18 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,95 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,38-4,17 (m, 2H), 4,10 (q, *J* = 6,8 Hz, 2H), 3,94-3,76 (m, 4H), 3,23-3,03 (m, 4H), 2,97 (t, *J* = 12,0 Hz, 1H), 2,87-2,73 (m, 2H), 2,72-2,51 (m, 5H), 2,15 (dd, *J* = 7,6 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,82 (m, 3H), 1,81-1,70 (m, 3H), 1,62-1,60 (m, 1H), 1,57-1,52 (m, 2H), 1,50-1,47 (m, 9H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 528.
559	Ejemplo 35	**^{1}H NMR($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,15 (dd, *J* = 2,0 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,32 (dd, *J* = 2,0 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,80 (dd, *J*=4,8 Hz, 7,2 Hz, 1H), 5,86-5,82 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,75 (m, 4H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,39-3,28 (m, 4H), 3,06 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 2,62-2,51 (m, 5H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,14 (dd, *J* = 6,8 Hz, 12,4 Hz, 1H), 2,00-1,75 (m, 5H), 1,63-1,50 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 426.
560	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 6,94 (dd, *J* = 4,8 Hz, 7,6 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,83 (m, 2H), 3,82-3,76 (m, 2H), 3,12 (br s, 4H), 2,83 (t, *J* = 11,6 Hz, 1H), 2,63 (s, 5H), 2,15 (dd, *J* = 7,2 Hz, 12,8 Hz, 1H), 1,98-1,76 (m, 8H), 1,68 (d, *J* = 13,2 Hz, 2H), 1,63 (s, 3H), 1,32 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443. Pico 1.
561	Ejemplo 35	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,16 (dd, *J* = 1,6 Hz, 4,8 Hz, 1H), 7,43 (dd, *J* = 1,6 Hz, 7,6 Hz, 1H), 6,96-6,87 (m, 1H), 4,10 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,81 (m, 2H), 3,80 (m, 2H), 3,73 (br s, 1H), 3,12 (br s, 4H), 2,85-2,56 (m, 6H), 2,18-2,08 (m, 3H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,89-1,82 (m, 3H), 1,81-1,74 (m, 1H), 1,58-1,35 (m, 6H), 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 443. Pico 2.
562	Ejemplo 46	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,21-9,05 (m, 1H), 8,70 (dd, *J* = 1,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 8,54 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,98-7,75 (m, 1H), 7,38-7,25 (m, 1H), 4,28-4,12 (m, 1H), 3,70-3,32 (m, 7H), 3,30-3,16 (m, 6H), 2,86 (s, 1H), 2,40-2,12 (m, 2H), 2,01-1,68 (m, 3H), 1,65-1,49 (m, 1H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 367.
563	Ejemplo 48	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,67-8,54 (m, 3H), 8,52-8,46 (m, 1H), 7,34 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,95-3,71 (m, 4H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,71-2,35 (m, 3H), 2,28-2,14 (m, 2H), 2,13-1,96 (m, 3H), 1,96-1,75 (m, 4H), 1,64-1,41 (m, 1H), 1,22 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458. Pico 1.
564	Ejemplo 49	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 8,66-8,54 (m, 3H), 8,52-8,46 (m, 1H), 7,35 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,93-3,70 (m, 4H), 3,05-2,8 (m, 2H), 2,70-2,37 (m, 3H), 2,34-2,14 (m, 2H), 2,13-1,98 (m, 3H), 1,96-1,72 (m, 4H), 1,63-1,49 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458. Pico 2.

565	Ejemplo 48	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,31-9,22 (m, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 2,4 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,4 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,94-3,72 (m, 4H), 3,04-2,69 (m, 2H), 2,65-2,35 (m, 3H), 2,11 (d, *J* = 13,2 Hz, 4H), 1,91-1,88 (m, 1H), 1,87-1,75 (m, 3H), 1,75-1,67 (m, 1H), 1,58-1,42 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458. Pico 1.
566	Ejemplo 49	**^{1}H NMR ($CDCl_3$ 400 MHz)** δ_H = 9,24 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 9,12 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 7,38 (dd, *J* = 1,6 Hz, 5,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J* = 2,8 Hz, 8,4 Hz, 1H), 4,09 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,92-3,70 (m, 4H), 2,84 (s, 2H), 2,66-2,33 (m, 3H), 2,30-1,92 (m, 4H), 1,89 (s, 1H), 1,86-1,74 (m, 3H), 1,73-1,67 (m, 1H), 1,58-1,41 (m, 1H), 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). **LCMS** m/z $[M+H]^+$ 458. Pico 2.

Ensayos biológicos

Ensayo de FLIPR

Los ensayos del lector de placas de imágenes de fluorescencia (FLIPR, por sus siglas en inglés) se realizaron usando el colorante sensible al calcio intracelular, Fluo 8, que presenta una mayor intensidad de fluorescencia tras la unión del calcio. La estimulación de un receptor acoplado a proteína G (GPCR) acoplado a Gq produce un eflujo de calcio desde el retículo endoplásmico al citoplasma (Berridge, 1993), por lo tanto, hace que este ensayo sea apropiado para la evaluación de los receptores M1, M3 y M5. Las células CHO-K1 que sobreexpresan el receptor muscarínico de acetilcolina (mAChR) M1, M3 o M5 se dispensaron a 15.000 células por pocillo en un volumen de 30 µl en placas de 384 pocillos y se cultivaron durante la noche a 37 °C en una atmósfera de 5 % de CO_2. Se añadió solución Fluo-8, 10 µl por pocillo, a cada pocillo y se incubó durante 30 minutos a 37 °C en una

atmósfera de 5 % de CO_2. Los compuestos diluidos en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS, por sus siglas en inglés) se transfirieron a la placa de ensayo celular a 10 µl por pocillo y después se leyeron en un instrumento FLIPR. Las cifras de EC_{50} y $E_{máx}$ se calcularon a partir de los datos resultantes para cada subtipo de receptor.

Ensayo de AMPc

Los receptores mACh M2 y M4 son receptores acoplados a G_i que, al activarse, producen una disminución de AMPc. Se desarrollaron ensayos que midieron la potencia y eficacia de los compuestos en el mAChR M2 o M4 usando líneas celulares CHO-K1 con sobreexpresión de M2 o M4. Se usó la tecnología de transferencia de energía por resonancia de fluorescencia resuelta en el tiempo (TR-FRET, por sus siglas en inglés), donde la señal se produce como un resultado de la transferencia de energía si la molécula donante está muy cerca de una molécula aceptora cuando las moléculas se han unido a la molécula de interés. La detección de AMPc es un ensayo de unión competitiva, donde el AMPc producido por las células compite por la unión con la molécula donante etiquetada al anticuerpo aceptor anti-AMPc. Debido a los bajos niveles basales de AMPc en la línea celular CHO-K1, se usó forskolina para aumentar los niveles de AMPc y permitir la evaluación de la actividad agonista en el mAChR de interés.

Tabla 2

Comp.	EC_{50} de M4 (nm)	Emáx de M4 (%)	EC_{50} de M1 (nm)	Emáx de M1 (%)	EC_{50} de M2 (nm)	Emáx de M2 (%)	EC_{50} de M3 (nm)	Emáx de M3 (%)	EC_{50} de M5 (nm)	Emáx de M5 (%)
1	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
2	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
3	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
4	+++	*	+	***	+++	**	I.A	****	++	***
5	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
6	+	**	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
7	++	***	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
8	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
9	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
10	++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
11	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
12	+	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
13	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
14	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
15	++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
16	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
17	++	**	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
18	+++	*	+++	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
19	+++	*	++	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
20	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
21	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
22	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
23	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	++	***
24	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	++	***
25	++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
26	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
27	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
28	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
29	++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
30	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
31	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
32	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
33	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
34	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
35	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
36	+++	**	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****

37	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
38	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	v	I.A	****
39	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
40	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
41	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
42	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
43	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
44	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
45	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
46	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	+	***
47	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
48	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
49	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
50	+++	*	+++	***	I.A	***	I.A	****	I.A	****
51	+++	*	+++	***	I.A	***	I.A	****	I.A	****
52	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
53	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
54	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
55	+++	*	+++	***	I.A	****	I.A	****	I.A	****
56	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
57	+++	*	+++	***	I.A	**	I.A	****	I.A	****
58	++	*	I.A	****	+++	****	I.A	****	I.A	****
59	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
60	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
61	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
62	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
63	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
64	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
65	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
66	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
67	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
68	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
69	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
70	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
71	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
72	+++	*	I.A	****	+++	**	I.A	****	I.A	****
73	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
74	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
75	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
76	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
77	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****

78	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
79	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	I.A	****
80	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
81	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
82	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
83	+++	**	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
84	++	**	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
85	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
86	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
87	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
88	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	+	***
89	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
90	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
91	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
92	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
93	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
94	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	+	***
95	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	I.A	****
96	++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
97	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
98	+++	*	I.A	****	I.A	***	I.A	****	+	***
99	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	+	***
100	+++	*	+	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
101	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
102	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
103	+++	**	++	***	I.A	****	I.A	****	I.A	****
104	+++	**	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
105	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
106	I.A	****	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
107	+	***	I.A	****	I.A	****	I.A	****	NT	NT
108	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
109	+++	***	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
110	+++	***	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
111	I.A	****	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
112	I.A	****	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
113	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+	***
114	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
115	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
116	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
117	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
118	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

119	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
120	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
121	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
122	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
123	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
124	+++	*	++	***	+++	**	I.A	****	+	***
125	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
126	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
127	++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
128	+++	*	I.A	****	++	***	I.A	****	NT	NT
129	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	NT	NT
130	++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	NT	NT
131	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
132	+++	*	++	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
133	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
134	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
135	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
136	++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
137	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
138	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	+	***
139	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
140	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	+	***
141	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	+	****
142	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	++	***
143	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
144	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
145	+++	*	I.A	****	+++	**	I.A	****	I.A	****
146	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
147	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
148	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
149	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
150	+++	*	I.A	****	+++	**	I.A	****	NT	NT
151	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	++	***
152	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
153	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
154	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+++	**
155	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+++	***
156	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	++	***
157	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	++	***
158	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+	***
159	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	+++	**

160	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+	***
161	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	+++	***
162	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+++	**
163	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	++	***
164	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
165	+++	*	++	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
166	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+++	**
167	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
168	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
169	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
170	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
171	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
172	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
173	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
174	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
175	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
176	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
177	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	I.A	****
178	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	I.A	****
179	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	++	***
180	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
181	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	NT	NT
182	+++	*	I.A	****	+++	**	I.A	****	I.A	****
183	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	I.A	****
184	+++	*	I.A	****	+++	**	I.A	****	NT	NT
185	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	NT	NT
186	+++	*	+++	***	I.A	**	I.A	****	I.A	****
187	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
188	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
189	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
190	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
191	+++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	NT	NT
192	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
193	+	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
194	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
195	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
196	I.A.	****	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
197	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
198	+	***	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
199	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
200	+	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****

201	I.A	***	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
202	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
203	++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
204	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
205	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
206	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
207	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
208	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
209	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
210	++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
211	++	**	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
212	++	**	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
213	++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
214	+++	*	+++	***	I.A	****	I.A	****	NT	NT
215	+++	*	++	***	NT	NT	I.A	****	+	***
216	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
217	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
218	+++	**	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
219	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+++	**
220	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
221	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	+	***
222	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
223	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	++	***
224	+++	*	+++	***	+++	**	I.A	****	++	***
225	+	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
226	++	*	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
227	+++	*	+	***	NT	NT	I.A	****	+	****
228	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	I.A	****
229	+++	*	I.A	****	NT	NT	I.A	****	++	****
230	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	I.A	****
231	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A	****	+	***
232	+++	*	I.A	****	+++	*	I.A	****	NT	NT
233	+++	*	I.A	****	+++	***	I.A	****	+++	****
234	+++	**	I.A	****	I.A	****	I.A	****	I.A	****
235	++	**	+++	***	+	NT	I.A.	NT	+	**
236	++	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
237	+++	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
238	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
239	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
240	++	**	+++	***	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
241	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***

242	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
243	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
244	+	NT	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
245	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
246	++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
247	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
248	+++	*	++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
249	+++	*	+++	***	I.A.	NT	I.A.	NT	++	***
250	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
251	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
252	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
253	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	++	***
254	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
255	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
256	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
257	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
258	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
259	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
260	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
261	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
262	+++	*	I.A.	NT	I.A.	****	I.A.	NT	I.A.	NT
263	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
264	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
265	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
266	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
267	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
268	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
269	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
270	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
271	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
272	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
273	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
274	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
275	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
276	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
277	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
278	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
279	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
280	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
281	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
282	++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT

283	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
284	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
285	++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
286	+++	*	+++	***	+	***	I.A.	NT	+	***
287	+++	*	+++	***	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
288	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
289	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
290	+++	*	+++	***	+++	**	I.A.	NT	I.A.	NT
291	+++	*	+++	**	+	NT	I.A.	NT	++	***
292	+++	*	I.A.	NT	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT
293	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
294	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
295	+++	*	+++	**	+	NT	NT	NT	++	***
296	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
297	+++	*	I.A.	NT	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT
298	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
299	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
300	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
301	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
302	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
303	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	++	***
304	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
305	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
306	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
307	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
308	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
309	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
310	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
311	+++	*	+	***	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
312	+++	*	++	***	++	****	I.A.	NT	I.A.	NT
313	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
314	+++	*	I.A.	NT	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT
315	+++	*	+++	**	+++	*	I.A.	NT	++	***
316	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
317	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
318	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
319	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
320	+++	*	I.A.	NT	+	NT	NT	NT	I.A.	NT
321	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
322	+++	**	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
323	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT

324	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
325	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
326	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
327	+++	*	+	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
328	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
329	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
330	+++	*	I.A.	NT	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT
331	+++	*	I.A.	NT	+	***	I.A.	NT	+	***
332	+	NT	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
333	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
334	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
335	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
336	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
337	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
338	+++	*	+++	***	+	NT	I.A.	NT	+	**
339	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
340	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
341	++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
342	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
343	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
344	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
345	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	+	***
346	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
347	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
348	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
349	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	+	***
350	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
351	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
352	+++	*	+	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
353	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
354	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
355	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
356	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
357	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
358	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
359	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
360	+	NT	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
361	++	***	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
362	++	***	I.A.	NT	I.A.	****	I.A.	NT	I.A.	NT
363	+++	*	+++	***	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT
364	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT

365	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
366	+++	*	++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
367	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
368	+	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
369	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
370	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
371	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
372	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
373	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
374	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
375	+++	*	+++	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
376	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
377	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
378	++	***	++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
379	++	***	+	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
380	++	***	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
381	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
382	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
383	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
384	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
385	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	++	**
386	+++	*	I.A.	NT	I.A.	****	I.A.	NT	I.A.	NT
387	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
388	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
389	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
390	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
391	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
392	+++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
393	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
394	+++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
395	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
396	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
397	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
398	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
399	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
400	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
401	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
402	++	**	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	+	***
403	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
404	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
405	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT

406	+	****	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
407	++	***	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
408	++	**	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
409	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
410	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
411	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
412	++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT
413	+++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
414	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
415	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
416	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
417	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
418	+++	*	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
419	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
420	+++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
421	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
422	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
423	++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
424	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
425	+++	*	++	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
426	++	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
427	+++	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
428	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
429	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
430	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
431	+++	**	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
432	+++	*	I.A.	NT	I.A.	****	I.A.	NT	I.A.	NT
433	+++	*	++	***	++	***	I.A.	NT	+	***
434	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
435	++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
436	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
437	+	NT	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
438	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
439	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
440	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
441	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
442	+	NT	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
443	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
444	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
445	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
446	+++	**	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT

447	+++	*	NT	NT	+++	***	NT	NT	NT	NT
448	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
449	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
450	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
451	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
452	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
453	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
454	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
455	+	NT	I.A.	****	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
456	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
457	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
458	+++	*	++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	**
459	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	***
460	+++	*	++	****	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
461	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
462	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
463	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
464	+++	*	++	***	NT	NT	I.A.	NT	+	***
465	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
466	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
467	+++	*	+	***	NT	NT	I.A.	NT	+	***
468	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	***
469	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
470	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
471	+	***	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
472	+++	*	++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	**
473	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
474	+++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	++	***
475	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT
476	+++	*	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
477	++	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
478	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
479	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
480	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
481	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
482	+	***	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
483	+	***	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
484	+++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
485	+	***	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
486	++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
487	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT

488	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
489	I.A	****	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
490	I.A	****	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
491	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
492	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
493	I.A	****	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
494	+	****	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
495	++	**	+	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
496	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
497	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
498	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
499	+	NT	+	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
500	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
501	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
502	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
503	+	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
504	++	*	+	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
505	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
506	++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
507	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
508	++	**	I.A.	NT	I.A.	****	I.A.	NT	I.A.	NT
509	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
510	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
511	+++	**	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
512	+++	*	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
513	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
514	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
515	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
516	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
517	+	***	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
518	++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
519	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
520	NT	NT	++	**	NT	NT	I.A.	NT	+	***
521	+	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
522	+	****	I.A.	NT	+	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
523	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
524	++	**	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
525	+++	*	+++	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
526	+++	*	+++	***	+	NT	I.A.	NT	+	***
527	+	***	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
528	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT

529	+++	*	I.A.	****	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
530	I.A.	****	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
531	I.A.	****	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
532	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
533	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
534	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
535	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
536	+	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
537	++	*	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
538	+++	*	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
539	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	I.A.	NT
540	+++	*	I.A.	NT	+	****	I.A.	NT	+	***
541	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+++	***
542	+	****	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
543	+	**	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
544	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
545	+++	*	++	***	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
546	+++	*	+++	***	++	***	I.A.	NT	+	***
547	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	***
548	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT
549	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
550	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
551	+++	*	+	***	I.A.	NT	I.A.	NT	++	***
552	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
553	+++	*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT
554	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	**
555	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
556	+++	*	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	++	***
557	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	+	***
558	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
559	+++	*	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
560	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
561	NT	NT	+++	***	NT	NT	I.A.	NT	+	***
562	+	NT	I.A.	NT	NT	NT	I.A.	NT	I.A.	NT
563	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
564	+	NT	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
565	+++	*	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT
566	++	***	NT	NT	I.A.	NT	NT	NT	NT	NT

I.A. indica IC_{50} > 10 μM; NT indica no probado.
“+” significa ≥100 nM; “++” significa 20 a 99,9 nM; y “+++” significa <20 nM;
“*” significa 80 a 100 %; “**” significa 50 a 79,9 %; y “***” significa 19 a 49,9 %; y “****” significa <19 %.