PIRIDINAS FUSIONADAS PARA EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER Y OTRAS INDICACIONES

APOYO DEL GOBIERNO

[0001] Esta invención se realizó con el apoyo gubernamental bajo el número 75N91019D00024 otorgado por los Institutos Nacionales de Salud y bajo el número DE-AC52-07NA27344 otorgado por el Departamento de Energía de los Estados Unidos. El gobierno tiene ciertos derechos sobre la invención.

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0002] Esta solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la solicitud estadounidense n.º 63/518,242, presentada el 8 de agosto de 2023, y la solicitud estadounidense n.º 63/666,479, presentada el 1 de julio de 2024, cuyo contenido completo se incorpora a la presente como referencia.

ANTECEDENTES

[0003] Se estima que más de 600 000 estadounidenses habrán muerto de cáncer en 2021, lo que corresponde a más de 1600 muertes por día (Datos y cifras sobre el cáncer 2021). El mayor número de muertes se deben a cánceres de pulmón, próstata y colorrectal en los hombres, y a cánceres de pulmón, mama y colorrectal en las mujeres. Casi una cuarta parte de todas las muertes por cáncer se deben al cáncer de pulmón, el 82% del cual es causado directamente por el tabaquismo. La tasa de supervivencia a 5 años para los pacientes con cáncer de pulmón es sólo del 20%.

[0004] La activación aberrante de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) es uno de los eventos oncogénicos más frecuentes en los cánceres humanos, y su inhibición es un enfoque terapéutico atractivo en el tratamiento de los cánceres. Las PI3K envían señales aguas abajo de las tirosina quinasas receptoras (RTK), los receptores acoplados a proteína G (GPCR) y las proteínas RAS para regular una gran cantidad de actividades celulares, incluido el metabolismo, la proliferación y la migración.

[0005] La frecuencia de eventos oncogénicos de PI3K ha impulsado el desarrollo y la prueba de inhibidores de PI3K. La mayoría de los inhibidores de PI3K que han entrado en desarrollo clínico hasta el momento son inhibidores reversibles de la quinasa ATP-competitiva. A pesar de los considerables esfuerzos realizados, los resultados clínicos de los tratamientos basados en inhibidores de PI3K para tumores sólidos han sido decepcionantes, principalmente debido a la

toxicidad intolerable y la resistencia a los medicamentos.

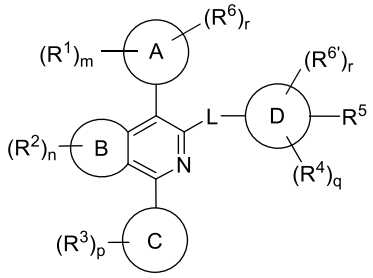
COMPENDIO

[0006] La presente divulgación proporciona nuevas modalidades terapéuticas para tratar cánceres y otras indicaciones (por ejemplo, cánceres y otras indicaciones asociadas con y/o caracterizadas por la activación aberrante de PI3K). La presente divulgación abarca el reconocimiento de que un agente terapéutico (por ejemplo, un agente terapéutico que comprende una molécula pequeña, por ejemplo, un compuesto proporcionado en este documento) que interrumpe, inhibe y/o previene una interacción entre una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) y una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) puede ser particularmente útil para tratar, mejorar, retrasar el progreso de, mejorar o eliminar un síntoma de, y/o inhibir un cáncer y/u otra indicación (por ejemplo, una indicación asociada con y/o caracterizada por la activación aberrante de PI3K). Sin querer estar limitado por la teoría, los agentes terapéuticos proporcionados en este documento (por ejemplo, agentes terapéuticos que comprenden moléculas pequeñas, por ejemplo, compuestos proporcionados en este documento) pueden ser capaces de unirse a una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) mientras que muestran (i) ninguna unión o una unión mínima a una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y/o (ii) ningún efecto sustancial sobre la actividad quinasa de la proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα). En algunas modalidades, dichos agentes terapéuticos pueden proporcionar ventajas tales como una eficacia mejorada o efectos secundarios reducidos en comparación con, por ejemplo, los inhibidores de la quinasa PI3K competitivos con ATP, como se describe en este documento. Por ejemplo, en algunas modalidades, dichos agentes terapéuticos pueden proporcionar casos reducidos de hiperglucemia y/o hiperinsulinemia en relación con los inhibidores de la quinasa PI3K.

[0007] La presente divulgación proporciona compuestos (incluso en cualquier forma disponible, como formas de sal) útiles para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Kα) y una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1). En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos capaces de unirse a una proteína PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y la

proteína PI3Kα se interrumpe, inhibe y/o previene; y/o (ii) la actividad quinasa de la proteína PI3Kα no se inhibe. En algunas modalidades, dichos compuestos son útiles para tratar un cáncer u otra indicación, como se describe en este documento.

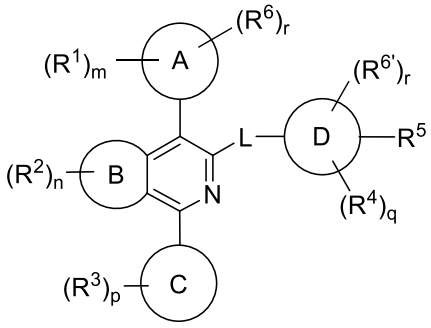
[0008] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I":



I"

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde cada uno de Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r es como se define en este documento.

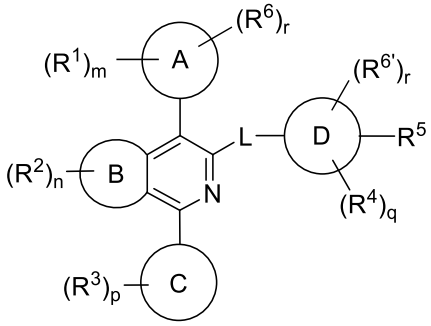
[0009] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I':



I'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde cada uno de Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r es como se define en este documento.

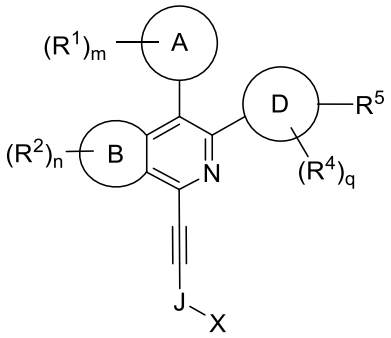
[00010] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I:



I

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde cada uno de Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r es como se define en este documento.

[00011] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde cada uno de Anillo A, Anillo B, Anillo D, J, R^1, R^2, R^4, R^5, X, m, n, y q es como se define en este documento.

[00012] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto proporcionado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I'', I', I o II), o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

[00013] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método de inhibir, alterar y/o prevenir una interacción entre una proteína PI3Kα y una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) de modo que la actividad quinasa de la proteína PI3Kα no se inhibe. En algunas modalidades, la proteína PI3Kα está en una célula, tal como en una célula de un sujeto humano

o animal (por ejemplo, como se describe en este documento).

[00014] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un método para tratar, mejorar, retrasar el progreso de, mejorar o eliminar un síntoma de, y/o inhibir un cáncer y/u otra indicación (por ejemplo, una indicación asociada con y/o caracterizada por la activación aberrante de PI3K) que comprende administrar un compuesto proporcionado en este documento (por ejemplo, un compuesto de Fórmula I'', I', I o II), o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

[00015] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un uso de un compuesto proporcionado en la presente (p. ej., un compuesto de la Fórmula I'', I', I o II), o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de esta, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento, la mejora o la inhibición de un cáncer u otra indicación (p. ej., una indicación asociada con y/o caracterizada por la activación aberrante de PI3K). La presente divulgación también proporciona un compuesto (p. ej., un compuesto de la Fórmula I'', I', I o II), o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de esta, para su uso como un medicamento, dicho medicamento puede utilizarse para el tratamiento, la mejora o la inhibición de un cáncer u otra indicación (p. ej., una indicación asociada con y/o caracterizada por la activación aberrante de PI3K).

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Compuestos y definiciones

[00016] Los compuestos de esta divulgación incluyen aquellos descritos generalmente anteriormente, y se ilustran además mediante las clases, subclases y especies divulgadas en este documento. Tal como se utilizan en este documento, se aplicarán las siguientes definiciones a menos que se indique lo contrario. Para los fines de esta divulgación, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75.ª edición. Además, los principios generales de la química orgánica se describen en "Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999, y "March's Advanced Organic Chemistry", 5.ª edición, Ed.: Smith, MB y March, J., John Wiley & Sons, Nueva York: 2001.

[00017] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento incluyen todas las formas estereoisómeras (por ejemplo, enantioméricas, diastereoméricas, atropisoméricas o epiméricas) de la estructura, así como todas las formas

isoméricas geométricas o conformacionales de la estructura. Por ejemplo, las configuraciones R y S de cada estereocentro se contemplan como parte de la divulgación; y los isómeros D y L de cada compuesto se contemplan como parte de la divulgación. Por lo tanto, los isómeros estereoquímicos individuales, así como las mezclas enantioméricas, diastereoméricas, atropisoméricas y geométricas (o conformacionales) de los compuestos proporcionados están dentro del alcance de la divulgación. Por ejemplo, en algunos casos, la Tabla 1, la Tabla 2 o la Tabla 3 muestran uno o más estereoisómeros de un compuesto y, a menos que se indique lo contrario, representan cada estereoisómero solo y/o como una mezcla. La presente divulgación incluye todos los isómeros cis, trans, syn, anti, entgegen (E) y zusammen (Z), así como mezclas de estos. Los estereoisómeros individuales de compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materiales de partida disponibles comercialmente que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de separación, como la conversión a una mezcla de diastereómeros seguida de separación mediante, por ejemplo, recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado. Los compuestos de partida de una estereoquímica particular están disponibles comercialmente o pueden prepararse y resolverse mediante diversas técnicas. A menos que se indique lo contrario, todas las formas tautoméricas (por ejemplo, formas de interconversión rápida) de los compuestos proporcionados están dentro del alcance de la divulgación.

[00018] A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento incluyen compuestos que difieren solo en la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras actuales que incluyen el reemplazo de hidrógeno por deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido con ^{13}C o ^{14}C están dentro del alcance de esta divulgación.

[00019] ***Alifático****:* El término “alifático” o “grupo alifático”, como se usa en este documento, significa una cadena de hidrocarburo de cadena lineal (es decir, no ramificada) o ramificada, sustituida o no sustituida que está completamente saturada o que contiene una o más unidades de insaturación (por ejemplo, enlaces múltiples, como enlaces dobles o triples). A menos que se especifique lo contrario, los grupos alifáticos contienen de 1 a 12 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 6 átomos de carbono alifáticos. En algunas modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 5 átomos de carbono

alifáticos. En otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 4 átomos de carbono alifáticos. En aún otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 3 átomos de carbono alifáticos, y en todavía otras modalidades, los grupos alifáticos contienen de 1 a 2 átomos de carbono alifáticos.

[00020] ***Alquilo****:* El término “alquilo”, usado solo o como parte de una fracción más grande, se refiere a un grupo hidrocarburo lineal o ramificado, saturado, opcionalmente sustituido que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 1-12, 1-10, 1-8, 1-6, 1-4, 1-3 o 1-2 átomos de carbono (por ejemplo, C_{1-12}, C_{1-10}, C_{1-8}, C_{1-6}, C_{1-4}, C_{1-3} o C_{1-2}). Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo (por ejemplo, n-propilo), isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutilo, sec-butilo, pentilo, isoamilo, hexilo, heptilo, octilo y nonilo. El término “alquileno”, tal como se utiliza en este documento, solo o en combinación, se refiere a un hidrocarburo lineal o ramificado bivalente, saturado y opcionalmente sustituido, tal como metileno (-CH_2-).

[00021] ***Alquenilo****:* El término “alquenilo”, usado solo o como parte de una fracción más grande, se refiere a una cadena hidrocarburo lineal o ramificado, opcionalmente sustituida que tiene al menos un doble enlace y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4} o C_{2-3}). Los ejemplos de grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo, butenilo, pentenilo, hexenilo y heptenilo.

[00022] ***Alquinilo****:* El término “alquinilo”, usado solo o como parte de una fracción más grande, se refiere a un grupo de cadena de hidrocarburo lineal o ramificado, opcionalmente sustituida que tiene al menos un triple enlace y que tiene (a menos que se especifique lo contrario) 2-12, 2-10, 2-8, 2-6, 2-4 o 2-3 átomos de carbono (por ejemplo, C_{2-12}, C_{2-10}, C_{2-8}, C_{2-6}, C_{2-4} o C_{2-3}). Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, 1-butinilo, 2-butinilo, butadiinilo, 1-pentinilo, 2-pentinilo, isopentinilo, 1,3-pentadiinilo, 1,4-pentadiinilo, 1-hexinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 1,3-hexadiinilo, 1,4-hexadiinilo, 1,5-hexadiinilo, 2,4-hexadiinilo y 1,3,5-hexatriinilo.

[00023] ***Arilo***: El término “arilo” usado solo o como parte de una fracción más grande como en “aralquilo”, “aralcoxi” o “ariloxialquilo”, se refiere a sistemas de anillos monocíclicos o bicíclicos que tienen un total de seis a catorce miembros de anillo, en donde al menos un anillo en el sistema es aromático y en donde cada anillo en el sistema contiene de 3 a 7 miembros de anillo. El término “arilo” puede usarse indistintamente con el término “anillo(s) arilo”. Los

ejemplos de grupos arilo incluyen fenilo, naftilo, antracilo y similares, que pueden llevar uno o más sustituyentes como se define en este documento. También se incluye dentro del alcance del término “arilo”, tal como se usa en este documento, un grupo en el que un anillo aromático está fusionado a uno o más anillos no aromáticos, tales como indanilo o tetrahidronaftilo, y similares. A menos que se especifique lo contrario, los grupos “arilo” son hidrocarburos.

[00024] ***Carbociclilo****:* Los términos “carbociclilo”, “carbociclo” y “anillo carbocíclico”, como se usan en este documento, se refieren a sistemas de anillos alifáticos cíclicos monocíclicos, bicíclicos o policíclicos saturados o parcialmente insaturados, como se describe en este documento, que tienen de 3 a 14 miembros, en donde el sistema de anillo alifático está opcionalmente sustituido como se describe en este documento. Un carbociclo puede comprender sistemas de anillos fusionados, sistemas de anillos puenteados y/o sistemas de anillos espiro (por ejemplo, un sistema que incluye dos anillos que comparten un solo átomo de carbono). Los grupos carbocíclicos incluyen, entre otros, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, norbornilo, adamantilo y ciclooctadienilo. En algunas modalidades, “carbociclilo” (o “cicloalifático”) se refiere a un hidrocarburo monocíclico C_3-C_8 opcionalmente sustituido, o un hidrocarburo bicíclico C_5-C_{10} opcionalmente sustituido que está completamente saturado o que contiene una o más unidades de insaturación, pero que no es aromático. El término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo saturado opcionalmente sustituido de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En algunas modalidades, los grupos cicloalquilo tienen entre 3 y 6 carbonos. Los ejemplos de anillos de cicloalquilo monocíclicos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. El término “cicloalquenilo” se refiere a un sistema de anillo monocíclico o multicíclico no aromático opcionalmente sustituido que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene de 3 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de anillos de cicloalquenilo monocíclicos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo.

[00025] ***Composición***: Como se utiliza en este documento, el término "composición" se refiere a una entidad física discreta que comprende uno o más componentes específicos (por ejemplo, un producto que comprende uno o más ingredientes específicos (por ejemplo, en cantidades específicas) o un producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de ingredientes específicos en cantidades específicas). A menos que se especifique lo contrario, una composición puede ser de cualquier forma, por ejemplo, gas, gel, líquido, sólido,

etc. Una composición puede comprender uno o más componentes farmacéuticamente aceptables, como un vehículo, diluyente o excipiente. Por “farmacéuticamente aceptable” generalmente se entiende que el vehículo, diluyente o excipiente debe ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el receptor del mismo. Por ejemplo, un “excipiente farmacéuticamente aceptable” se refiere a una sustancia que ayuda a la administración de un agente activo y a su absorción por parte de un sujeto.

[00026] ***Halógeno***: El término “halógeno” o “halo” significa F, Cl, Br o I.

[00027] ***Heteroarilo***: Los términos “heteroarilo”, “heteroaromático” y “heteroar–”, usados solos o como parte de una fracción más grande, p. ej., “heteroaralquilo” o “heteroaralcoxi”, se refieren a grupos opcionalmente sustituidos que tienen de 5 a 14 átomos en el anillo (p. ej., heteroarilo monocíclico de 5 a 6 miembros o heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros); que tienen 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una disposición cíclica; y que tienen, además de átomos de carbono, de uno a cinco heteroátomos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen tienilo, furanilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, piridilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, indolizinilo, purinilo, naftiridinilo y pteridinilo. “Heteroarilo”, como se usa en este documento, también incluye grupos en los que un anillo heteroaromático está fusionado a uno o más anillos arilo, cicloalifáticos o heterocíclicos. Los ejemplos de grupos heteroaromáticos bicíclicos incluyen indolilo, isoindolilo, benzotienilo, benzofuranilo, indazolilo, indolizinilo, bencimidazolilo, benztiazolilo, benzotriazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiadiazolilo, tetrazolopiridazinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo, cromonilo, cumarinanilo, quinolilo, isoquinolilo, cinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo y 4*H*–quinolizinilo. Los ejemplos de grupos heterocíclicos tricíclicos incluyen carbazolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenazinilo, fenantridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y xantenilo. Se apreciará que pueden existir ciertas formas tautoméricas de un anillo heteroarilo y están abarcadas por el término "heteroarilo". Dichas formas tautoméricas incluyen, por ejemplo, piridin-2(1*H*)-ona.

[00028] ***Heteroátomo***: El término “heteroátomo” significa uno o más de oxígeno, azufre, nitrógeno, fósforo o silicio (incluyendo cualquier forma oxidada de nitrógeno, azufre, fósforo o silicio); la forma cuaternizada de cualquier nitrógeno básico o un nitrógeno sustituible de un anillo heterocíclico, por ejemplo N (como en 3,4-dihidro-2*H*-pirrolilo), NH (como en pirrolidinilo) o NR^+ (como en pirrolidinilo N-sustituido)). En algunas modalidades, un heteroátomo se

selecciona entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

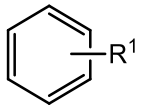
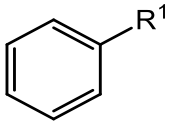
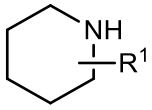
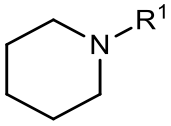
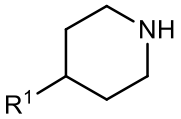
[00029] ***Heterociclo***: Como se usa en este documento, los términos “heterociclo”, “heterociclilo”, “radical heterocíclico” y “anillo heterocíclico” se usan indistintamente y se refieren a una fracción heterocíclica monocíclica de 3 a 8 miembros o bicíclica de 5 a 10 miembros que está saturada o parcialmente insaturada y que tiene, además de uno o más átomos de carbono, uno o más, preferiblemente de uno a cuatro, heteroátomos, como se definió anteriormente. Cuando se utiliza en referencia a un átomo de anillo de un heterociclo, el término "nitrógeno" incluye un nitrógeno sustituido. Un heterociclo puede comprender sistemas de anillos fusionados, sistemas de anillos puenteados y/o sistemas de anillos espiro (por ejemplo, un sistema que incluye dos anillos que comparten un solo átomo de carbono). Un anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable y cualquiera de los átomos del anillo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes (por ejemplo, como se describe en este documento). Los ejemplos de dichos radicales heterocíclicos saturados o parcialmente insaturados incluyen tetrahidrofuranilo, tetrahidrotiofenil pirrolidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, oxazolidinilo, piperazinilo, dioxanilo, dioxolanilo, diazepinilo, oxazepinilo, tiazepinilo, morfolinilo y quinuclidinilo. “Heterociclo”, como se usa en este documento, también incluye grupos en los que un anillo heterocíclico está fusionado a uno o más anillos arilo, heteroarilo o cicloalifático, tales como indolinilo, 3*H*-indolilo, cromanilo, fenantridinilo o tetrahidroquinolinilo.

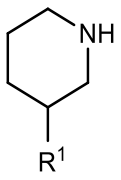
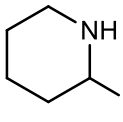
[00030] ***Parcialmente insaturado***: Como se utiliza en este documento, el término “parcialmente insaturado”, cuando se refiere a una fracción de anillo, significa una fracción de anillo que incluye al menos un enlace doble o triple entre los átomos del anillo. El término “parcialmente insaturado” pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir fracciones arilo o heteroarilo, como se define en el presente.

[00031] ***Paciente o sujeto****:* como se utiliza en este documento, el término “paciente” o “sujeto” se refiere a cualquier organismo al que se administra o puede administrarse un compuesto o composición proporcionados, por ejemplo, para fines experimentales, de diagnóstico, profilácticos, cosméticos y/o terapéuticos. Los pacientes o sujetos típicos incluyen animales (por ejemplo, mamíferos como ratones, ratas, conejos, hámsteres, conejillos de indias, gatos, perros, cabras, cerdos, ovejas, vacas, ciervos, caballos, primates no humanos y/o humanos). En

algunas modalidades, un paciente o sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, un paciente o un sujeto padece o es susceptible a uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente o sujeto presenta uno o más síntomas de un trastorno o afección. En algunas modalidades, un paciente o sujeto ha sido diagnosticado con uno o más trastornos o afecciones. En algunas modalidades, un paciente o un sujeto está recibiendo o ha recibido cierta terapia para diagnosticar y/o tratar una enfermedad, trastorno o afección.

[00032] ***Prevenir o prevención:*** Como se usa en este documento, cuando se usa en relación con la aparición de una enfermedad, trastorno y/o afección, “prevenir” o “prevención” se refiere a reducir el riesgo de desarrollar la enfermedad, trastorno o afección; retrasar la aparición de una o más características o síntomas de la enfermedad, trastorno o afección; y/o prevenir la escalada de una enfermedad, trastorno o afección. La prevención de una enfermedad, trastorno o afección puede implicar la protección completa contra la enfermedad y/o la prevención de la progresión de la enfermedad (por ejemplo, a una etapa posterior de la enfermedad, trastorno o afección). Por ejemplo, la prevención de una enfermedad puede no significar la eliminación completa de cualquier efecto relacionado con la enfermedad en cualquier nivel, sino que puede significar la prevención de los síntomas de una enfermedad, trastorno o afección a un nivel clínicamente significativo o detectable. La prevención puede considerarse completa cuando la aparición de una enfermedad, trastorno o afección se ha retrasado durante un período de tiempo predefinido.

[00033] ***Sustituido u opcionalmente sustituido****:* como se describe en el presente, los compuestos de esta divulgación pueden contener fracciones “opcionalmente sustituidas” (por ejemplo, fracciones que llevan uno o más sustituyentes). En general, el término “sustituido”, ya sea precedido por el término “opcionalmente” o no, significa que uno o más hidrógenos de la fracción designada se reemplazan con un sustituyente adecuado. “Sustituido” se aplica a uno o más hidrógenos que son explícitos o implícitos en la estructura (por ejemplo,  se refiere al menos a  ; y  se refiere al menos a  , 

). A menos que se indique lo contrario, un grupo “opcionalmente sustituido” puede tener un sustituyente adecuado en cada posición sustituible del grupo, y cuando más de una posición en cualquier estructura dada puede sustituirse con más de un sustituyente seleccionado de un grupo específico, el sustituyente puede ser el mismo o diferente en cada posición. Las combinaciones de sustituyentes previstas por esta invención son preferiblemente aquellas que dan como resultado la formación de compuestos estables o químicamente factibles. El término “estable”, como se utiliza en este documento, se refiere a compuestos que no se alteran sustancialmente cuando se someten a condiciones que permiten su producción, detección y, en determinadas modalidades, su recuperación, purificación y uso para uno o más de los fines previstos en este documento. Los grupos descritos como “sustituidos” tienen preferiblemente entre 1 y 4 sustituyentes, más preferiblemente 1 o 2 sustituyentes. Los grupos descritos como “opcionalmente sustituidos” pueden no estar sustituidos o estar “sustituidos” como se describe anteriormente.

[00034] Los sustituyentes monovalentes adecuados en un átomo de carbono sustituible de un grupo “opcionalmente sustituido” son independientemente halógeno; $–(CH_2)_{0–4}R°$; $–(CH_2)_{0–4}OR°$; $-O(CH_2)_{0-4}R°$, $–O–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}CH(OR°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}Ph$, que puede estar sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}Ph$ que puede estar sustituido con R°; –CH=CHPh, que puede estar sustituido con R°; $–(CH_2)_{0–4}O(CH_2)_{0–1}$-piridilo que puede estar sustituido con R°; $–NO_2$; –CN; $–N_3$; $-(CH_2)_{0–4}N(R°)_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)R°$; $–N(R°)C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)C(S)NR°_2$; $–(CH_2)_{0–4}N(R°)C(O)OR°$; $-N(R°)N(R°)C(O)R°$; $-N(R°)N(R°)C(O)NR°_2$; $-N(R°)N(R°)C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)R°$; $–C(S)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)OR°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)SR°$; $-(CH_2)_{0–4}C(O)OSiR°_3$; $–(CH_2)_{0–4}OC(O)R°$; $–OC(O)(CH_2)_{0–4}SR°$; $–(CH_2)_{0–4}SC(O)R°$; $–(CH_2)_{0–4}C(O)NR°_2$; $–C(S)NR°_2$; $–C(S)SR°$; $–SC(S)SR°$, $-(CH_2)_{0–4}OC(O)NR°_2$; $-C(O)N(OR°)R°$; $–C(O)C(O)R°$; $–C(O)CH_2C(O)R°$; $–C(NOR°)R°$; $-(CH_2)_{0–4}SSR°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2R°$; $–(CH_2)_{0–4}S(O)_2OR°$; $–(CH_2)_{0–4}OS(O)_2R°$; $–S(O)_2NR°_2$; $-(CH_2)_{0–4}S(O)R°$; $-N(R°)S(O)_2NR°_2$; $–N(R°)S(O)_2R°$; $–N(OR°)R°$; $–C(NH)NR°_2$; $–P(O)_2R°$; $-P(O)R°_2$; $-OP(O)R°_2$; $–OP(O)(OR°)_2$; $–SiR°_3$; $–(C_{1–4}$ alquileno lineal o ramificado$)O–N(R°)_2$; o $–(C_{1–4}$ alquileno lineal o

ramificado)C(O)O–N(R°)$_2$, en donde cada R° puede estar sustituido como se define a continuación y es independientemente hidrógeno, $C_{1–6}$ alifático, –CH_2Ph, –O(CH_2)$_{0–1}$Ph, -CH_2-(anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros), o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de R°, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s), forman un anillo mono o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3 a 12 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, que puede estar sustituido como se define a continuación.

[00035] Los sustituyentes monovalentes adecuados en R° (o el anillo formado al tomar dos ocurrencias independientes de R° junto con sus átomos intermedios), son independientemente halógeno, –(CH_2)$_{0–2}$R$^\bullet$, –(haloR$^\bullet$), –(CH_2)$_{0–2}$OH, –(CH_2)$_{0–2}$OR$^\bullet$, –(CH_2)$_{0–2}$CH(OR$^\bullet$)$_2$, -O(haloR$^\bullet$), –CN, –N_3, –(CH_2)$_{0–2}$C(O)R$^\bullet$, –(CH_2)$_{0–2}$C(O)OH, –(CH_2)$_{0–2}$C(O)OR$^\bullet$, –(CH_2)$_{0–2}$SR$^\bullet$, –(CH_2)$_{0–2}$SH, –(CH_2)$_{0–2}$$NH_2$, –($CH_2$)$_{0–2}NHR^\bullet$, –($CH_2$)$_{0–2}NR^\bullet_2$, –$NO_2$, –SiR$^\bullet_3$, –OSiR$^\bullet_3$, -C(O)SR$^\bullet$, –($C_{1–4}$ alquileno lineal o ramificado)C(O)OR$^\bullet$o –SSR$^\bullet$ en donde cada R$^\bullet$ no está sustituido o, cuando está precedido por “halo”, está sustituido solo con uno o más halógenos, y se selecciona independientemente de entre alifático $C_{1–4}$, –CH_2Ph, –O(CH_2)$_{0–1}$Ph, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de R° incluyen =O y =S.

[00036] Los sustituyentes divalentes adecuados en un átomo de carbono saturado de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen los siguientes: =O ("oxo"), =S, =NNR$^*_2$, =NNHC(O)R*, =NNHC(O)OR*, =NNHS(O)$_2$R*, =NR*, =NOR*, –O(C(R$^*_2$))$_{2–3}$O–, o –S(C(R$^*_2$))$_{2–3}$S–, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros no sustituido que tiene 0–4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre. Los sustituyentes divalentes adecuados que están unidos a sustituciones de carbonos vecinales de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen –O(CR$^*_2$)$_{2–3}$O–, en donde cada aparición independiente de R* se selecciona de hidrógeno, alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 5 a 6 miembros no sustituido que tiene 0-4

heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00037] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de R^* incluyen halógeno, $–R^\bullet$, -(halo$R^\bullet$), -OH, $–OR^\bullet$, –O(halo$R^\bullet$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet{}_2$ o $–NO_2$, donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00038] Los sustituyentes adecuados en un nitrógeno sustituible de un grupo "opcionalmente sustituido" incluyen $–R^\dagger$, $–NR^\dagger{}_2$, $–C(O)R^\dagger$, $–C(O)OR^\dagger$, $–C(O)C(O)R^\dagger$, $–C(O)CH_2C(O)R^\dagger$, $-S(O)_2R^\dagger$, $-S(O)_2NR^\dagger{}_2$, $–C(S)NR^\dagger{}_2$, $–C(NH)NR^\dagger{}_2$ o $–N(R^\dagger)S(O)_2R^\dagger$; en donde cada $R^\dagger$ es independientemente hidrógeno, un anillo alifático $C_{1–6}$ que puede estar sustituido como se define a continuación, o un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3 a 6 miembros no sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre, o, no obstante la definición anterior, dos ocurrencias independientes de $R^\dagger$, tomadas junto con su(s) átomo(s) intermedio(s) forman un anillo mono- o bicíclico saturado, parcialmente insaturado o arílico de 3 a 12 miembros no sustituido que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00039] Los sustituyentes adecuados en el grupo alifático de $R^\dagger$ son independientemente halógeno, $–R^\bullet$, -(halo$R^\bullet$), –OH, $–OR^\bullet$, –O(halo$R^\bullet$), –CN, –C(O)OH, $–C(O)OR^\bullet$, $–NH_2$, $–NHR^\bullet$, $–NR^\bullet{}_2$ o $–NO_2$, donde cada $R^\bullet$ no está sustituido o, cuando está precedido por "halo", está sustituido solo con uno o más halógenos, y es independientemente alifático $C_{1–4}$, $–CH_2Ph$, $–O(CH_2)_{0–1}Ph$, o un anillo saturado, parcialmente insaturado o arilo de 3 a 6 miembros que tiene de 0 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre.

[00040] ***Tratar****:* Como se utiliza en este documento, el término "tratar" (también "tratamiento" o "tratando") se refiere a cualquier administración de una terapia (por ejemplo, agente terapéutico) que alivia, mejora, alivia, inhibe, retrasa la aparición, reduce la gravedad y/o reduce la incidencia de uno o más síntomas, características y/o causas de una enfermedad, trastorno y/o afección particular de forma parcial o total. El tratamiento también puede referirse a cualquier otro indicio de éxito en el tratamiento o mejora de una lesión, patología, enfermedad, trastorno o afección, incluido cualquier parámetro objetivo o subjetivo como reducción; remisión;

disminución de los síntomas o hacer que la lesión, patología, enfermedad, trastorno o afección sea más tolerable para el paciente; desaceleración en la tasa de degeneración o deterioro; hacer que el punto final de degeneración sea menos debilitante; y/o mejorar el bienestar físico o mental de un paciente. El tratamiento o la mejora de los síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluidos los resultados de un examen físico, exámenes neuropsiquiátricos y/o una evaluación psiquiátrica. En algunas modalidades, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que no muestra signos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante y/o de un sujeto que muestra solo signos tempranos de la enfermedad, trastorno y/o afección. Alternativa o adicionalmente, dicho tratamiento puede ser de un sujeto que exhibe uno o más signos establecidos de la enfermedad, trastorno y/o afección relevante. En algunas modalidades, el tratamiento puede ser de un sujeto a quien se le ha diagnosticado que padece la enfermedad, trastorno y/o afección relevante.

PI3K y proteínas GTPasas pequeñas

[00041] La activación aberrante de la fosfoinosítido 3-quinasa (PI3K) es uno de los eventos oncogénicos más frecuentes en los cánceres humanos, y su inhibición es un enfoque terapéutico atractivo en el tratamiento de los cánceres. Las PI3K envían señales aguas abajo de las tirosina quinasas receptoras (RTK), los receptores acoplados a proteína G (GPCR) y las proteínas RAS para regular una gran cantidad de actividades celulares, incluido el metabolismo, la proliferación y la migración. Tras la activación, PI3K cataliza la síntesis del segundo mensajero fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (PIP3) mediante la fosforilación del fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2). Las proteínas de señalización como la Ser/Thr quinasa AKT (por ejemplo, la proteína quinasa B (PKB)) pueden unirse a PIP3 y, por lo tanto, localizarse en la membrana celular. La AKT fosforilada activa o inhibe varias proteínas de señalización a través de la fosforilación directa, incluido el complejo 1 de la diana de rapamicina en mamíferos (mTORC1), que actúa como regulador de las vías de crecimiento y supervivencia celular, ciclina D1, GSK3(B), BAD, MDM2, FOXO, TSC1/2 y PRAS40. La fosfatasa y el homólogo de tensina eliminados en el cromosoma 10 (PTEN) regulan esta vía desfosforilando PIP3 a PIP2 y, de este modo, evitan la activación de las quinasas posteriores.

[00042] Según la homología de secuencia y la preferencia de sustrato, las PI3K se han agrupado en tres clases separadas (por ejemplo, clases I, II y III). Las PI3K de clase I se dividen en dos subclases, IA y IB, según sus modos de regulación. Las PI3K de clase IA son

heterodímeros que comprenden subunidades catalíticas p110 y reguladoras p85, y están claramente implicadas en el cáncer humano. La PI3K de clase IA contiene subunidades catalíticas p110α, p110β y p110δ producidas a partir de diferentes genes (PIK3CA, PIK3CB y PIK3CD, respectivamente), mientras que la p110γ producida por PIK3CG representa la única subunidad catalítica en la PI3K de clase IB. La expresión de las isoformas de PI3K (por ejemplo, PI3Kα, PI3Kβ, PI3Kδ y PI3Kγ) es específica de los tipos de células. Las isoformas p110α y β se expresan en todos los tipos de células, mientras que la expresión de p110δ se limita principalmente a los leucocitos. La isoforma p110γ se expresa principalmente en el linaje de células mieloides.

[00043] El gen PIK3CA codifica la proteína p110α de 1068 aminoácidos que contiene cinco dominios: un dominio de unión del adaptador N-terminal (ABD) que se une a la subunidad reguladora p85α, un dominio de unión a RAS (RBD), un dominio C2, un dominio helicoidal y un dominio catalítico de quinasa. RAS contribuye directamente a la activación de la vía PI3K a través de la unión directa de las proteínas RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS y KRAS) a un dominio de unión a RAS (RBD) en la subunidad catalítica p110α de PI3Kα. Las mutaciones activadoras en los genes KRAS y PIK3CA se detectan con frecuencia en el cáncer, lo que convierte a estas dos proteínas en objetivos importantes para el descubrimiento de fármacos. Se han informado mutaciones somáticas sin sentido en el gen PIK3CA en muchos tipos de cáncer humano, incluidos cáncer de mama, colon, hígado, estómago, endometrio, vejiga y pulmón. Las mutaciones de punto caliente más frecuentes en PIK3CA son E542K, E545K, H1047R y H1047L, y representan entre el 80 y el 90 % de todas las mutaciones de PIK3CA detectadas en neoplasias malignas humanas. Estas mutaciones de *PIK3CA* conducen a una mayor actividad catalítica de p110α, lo que provoca efectos posteriores como crecimiento, proliferación y supervivencia celular desregulados.

[00044] Las mutaciones en las proteínas RAS se encuentran en más del 20% de todos los cánceres humanos. Las proteínas RAS funcionan como interruptores moleculares que alternan entre un estado activo, unido a GTP, y un estado inactivo, unido a GDP. En el estado activo, las proteínas RAS interactúan con varias proteínas efectoras, incluidas PI3K, RAF quinasa y RalGDS, lo que conduce a la activación de múltiples vías de señalización descendentes. Las mutaciones oncogénicas de RAS se encuentran predominantemente en las posiciones de aminoácidos G12, G13 y Q61, y estas mutaciones perjudican las actividades de la GTPasa, lo

que lleva a la acumulación de proteínas RAS activas. Las mutaciones oncogénicas de RAS más comunes son G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y Q61H.

[00045] La señalización de RAS a través de PI3K es necesaria para el desarrollo linfático normal y la transformación inducida por RAS, especialmente en el cáncer de pulmón, donde la interacción entre RAS mutante y p110a-RBD es esencial para la iniciación y el mantenimiento del tumor. Se ha demostrado que las interacciones de RAS con p110α-RBD son cruciales para la señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGF) a PI3K. Estudios recientes han demostrado que la interrupción de la interacción RAS-PI3K inhibe la activación de AKT y RAC1 en células de cáncer de pulmón con mutaciones de EGFR, lo que conduce a una reducción del crecimiento y la supervivencia e inhibe la aparición de tumores inducida por mutaciones de EGFR. Estos resultados sugieren que la unión de p110α a las proteínas RAS endógenas en el adenocarcinoma de pulmón impulsado por EGFR es fundamental en los tumores impulsados por activadores ascendentes de las vías RAS y no solo en aquellos en los que RAS está activado mutacionalmente.

[00046] También se espera que las GTPasas pequeñas (por ejemplo, distintas de RAS) se unan al RBD de PI3Kα, lo que da como resultado la activación de la señalización. Se ha demostrado que las pequeñas GTPasas Rac1 y CDC42 se unen al RBD de PI3Kβ y se plantea la hipótesis de que también son capaces de unirse al RBD de PI3Kα. En consecuencia, en algunas modalidades, la presente divulgación abarca el reconocimiento de que interrumpir una interacción entre PI3Kα y cualquier GTPasa pequeña que se una al RBD de PI3Kα puede ser una estrategia terapéutica útil para tratar cánceres y otras indicaciones. En algunas modalidades, se selecciona una GTPasa pequeña entre las proteínas Rac1, CDC42 y RAS (incluidas HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1).

[00047] La frecuencia de mutaciones oncogénicas en puntos críticos de PIK3CA en distintos tipos de cáncer ha impulsado el desarrollo y la prueba de numerosos inhibidores de PI3K (por ejemplo, PI3Kα). La mayoría de los inhibidores de PI3K que han entrado en desarrollo clínico hasta el momento son inhibidores reversibles de la quinasa ATP-competitiva. A pesar de los considerables esfuerzos realizados, los resultados clínicos de los tratamientos basados en inhibidores de PI3K para tumores sólidos han sido decepcionantes, principalmente debido a la toxicidad intolerable y la resistencia a los medicamentos. En 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó alpelisib (BYL719; Novartis

Pharma AG), un inhibidor específico de la isoforma PI3Kα, combinado con fulvestrant para el tratamiento de pacientes diagnosticados con mutación PIK3CA HR+/HER2-. La ventana terapéutica de los inhibidores de PI3K está limitada principalmente por la selectividad de las isoformas y la toxicidad fuera del tumor. Además, se han observado que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia son importantes toxicidades limitantes de la dosis de los inhibidores de p110α, que impiden el uso de dosis suficientemente altas para suprimir completamente la señalización de PI3Kα en el tumor. La hiperglucemia y la hiperinsulinemia se consideran efectos sobre el objetivo de la inhibición de PI3Kα, ya que la inhibición de la vía PI3K/AKT reduce la captación de glucosa, lo que a su vez conduce a una mayor secreción de insulina y la posterior activación del receptor de insulina/factor de crecimiento similar a la insulina I en las células tumorales, lo que proporciona un mecanismo de supervivencia para las células tumorales y limita la eficacia terapéutica del inhibidor de PI3Kα. De hecho, se observó hiperglucemia en el 65% de los pacientes en un ensayo clínico de fase III de alpelisib, lo que provocó interrupciones significativas de la dosis.

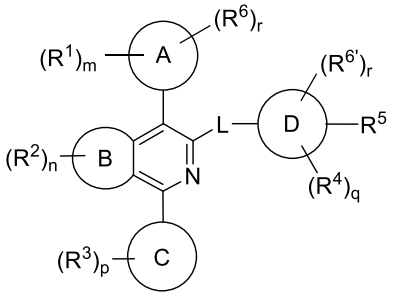
[00048] Para superar las limitaciones de los inhibidores actuales de PI3Kα, es necesario explorar nuevas estrategias para atacar a PI3Kα. Estudios previos han sugerido que inhibir la interacción RAS-p110α(RBD) tiene una toxicidad mínima en animales adultos y al mismo tiempo provoca una regresión tumoral efectiva. La presente divulgación abarca el reconocimiento de que este enfoque terapéutico puede ser eficaz en diversos tipos de cáncer, incluidos los cánceres impulsados por mutantes RAS y/o aquellos impulsados por mutaciones o amplificación de las tirosina quinasas receptoras (RTK). La presente divulgación también aprecia que esta modalidad terapéutica puede proporcionar ciertas ventajas sobre los inhibidores de PI3Kα conocidos (por ejemplo, aquellos que se dirigen al bolsillo de unión de ATP de PI3Kα). Por ejemplo, las tecnologías proporcionadas pueden evitar la hiperglucemia y la resistencia impulsada por la insulina comunes a los inhibidores de PI3Kα, por ejemplo, porque dichas tecnologías apuntan a la activación de PI3Kα por RAS, que está presente principalmente en las células transformadas.

Compuestos proporcionados

[00049] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos útiles para interrumpir, inhibir y/o prevenir la interacción entre pequeñas GTPasas (por ejemplo, proteínas RAS, como se describe en este documento) y proteínas PI3Kα. En algunas modalidades, la

presente divulgación proporciona compuestos capaces de unirse a PI3Kα, de modo que (i) la interacción entre la GTPasa pequeña (por ejemplo, proteína RAS, como se describe en el presente) y PI3Kα se interrumpe, inhibe o previene; y/o (ii) la actividad quinasa de PI3Kα no se inhibe significativamente. En algunas modalidades, dichos compuestos se unen a PI3Kα de forma reversible. Tal como se utiliza en este documento, un compuesto que se une "reversiblemente" se refiere a un compuesto que es capaz de unirse y disociarse de una proteína quinasa objetivo (por ejemplo, PI3Kα). A menudo, pero no siempre, los inhibidores reversibles no pueden formar un enlace covalente con una proteína quinasa objetivo. En algunas modalidades, dichos compuestos se unen a PI3Kα de forma irreversible. Como se utiliza en este documento, un compuesto que se une "irreversiblemente" se refiere a un compuesto que puede interactuar (por ejemplo, para formar un enlace covalente) con una proteína quinasa objetivo (por ejemplo, PI3Kα) de una manera sustancialmente no reversible. En algunas modalidades, un inhibidor reversible o irreversible puede ser capaz de interactuar covalentemente con PI3Kα. Por ejemplo, en algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos que comprenden una fracción electrofílica (por ejemplo, un aceptor de Michael o similar) capaz de unirse (por ejemplo, de manera reversible o irreversible) a, por ejemplo, un residuo de cisteína en la subunidad catalítica de PI3Kα (por ejemplo, C242). En algunas modalidades, los compuestos proporcionados que interactúan con PI3Kα de forma covalente son compuestos de la Fórmula I o II, en donde $–R^5$ comprende una fracción electrofílica (por ejemplo, un aceptor de Michael o similar) capaz de unirse (por ejemplo, de manera reversible o irreversible) a, por ejemplo, un residuo de cisteína de PI3Kα (por ejemplo, C242).

[00050] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I":



I"

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo, piridinilo o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; y fenilo;

El anillo C se selecciona entre fenilo; anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D está ausente o se selecciona entre fenilo; anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros; anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e

independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-;

y cuando el anillo D está ausente, entonces L también está ausente;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, –CN, –C(O)OR, –C(O)NR_2, –CH_2NR_2, –$N(R^7)_2$, -N=$S(R^7)_2$, –SR^7, –(alquileno C_{1-4})OR y –OR^7, en donde un átomo de azufre en R^1 puede estar oxidado;

cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, –(alquileno C_{1-4})OR, –(alquileno C_{1-4})NR_2, anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, anillo heteroarílico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

o dos grupos R^7, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomo adicional seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y -OR;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, -C(O)$N(R)_2$, -$(CH_2)_x$C(O)OR, -$(CH_2)_x$C(O)$N(R)_2$, -$(CH_2)_x$N(R)C(O)R, -$(CH_2)_x$Cy, -O$(CH_2)_x$Cy, -C(O)Cy, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 está ausente, opcionalmente sustituido, alifático C_{1-6}, -C(O)R^9, -$(CH_2)_x$N(R)C(O)R^9, o -CN;

R^9 es alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquiniloC_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0 o 1;

cada x es independientemente 0, 1 o 2;

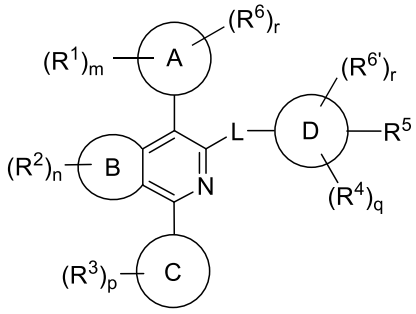
cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00051] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I'' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00052] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I':



I'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo, piridinilo o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; y fenilo;

El anillo C se selecciona entre fenilo; anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D se selecciona entre fenilo; anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros; anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

y cuando L es alquinilo C_{2-5}, entonces el anillo D puede estar ausente;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, –CN, –C(O)OR, $–C(O)NR_2$, $–CH_2NR_2$, $–SR^7$, –(alquileno C_{1-4})OR, y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, –(alquileno C_{1-4})OR, –(alquileno C_{1-4})NR_2, anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, anillo heteroarílico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2

heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, -$C(O)N(R)_2$, -$(CH_2)_xC(O)OR$, -$(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, -$(CH_2)_xN(R)C(O)R$, -$(CH_2)_xCy$, -$O(CH_2)_xCy$, -C(O)Cy, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es -$C(O)R^9$, -$(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0 o 1;

cada x es independientemente 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

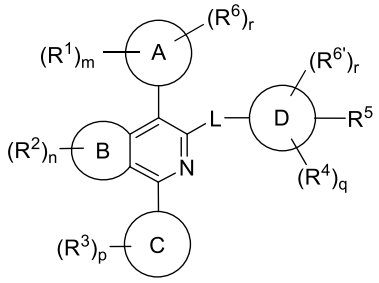
cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00053] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00054] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de

Fórmula I:



I

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo C se selecciona entre fenilo, anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de

6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

y cuando L es alquinilo C_{2-5}, entonces el anillo D puede estar ausente;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)OR$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, -C(O)Cy, y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0 o 1;

cada x es independientemente 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros

que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00055] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00056] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I, I' o I'', en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo C se selecciona entre fenilo, anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

y cuando L es alquinilo C_{2-5}, entonces el anillo D puede estar ausente;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)OR$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, -C(O)Cy, y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10};

cada R^4 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10};

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8}, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0 o 1;

cada x es independientemente 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10};

cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8;

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6}; y

cada R^{10} se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OH, -O(alquilo C_{1-6}), -NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

[00057] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula I', en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B es un anillo heteroarilo bicíclico de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo C se selecciona entre fenilo, anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo carbocíclico policíclico, y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L es un enlace covalente;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y –OR^7;

cada R^7 se selecciona independientemente entre un anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, –(alquileno C_{1-4})OR, y un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6};

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, -C(O)N$(R)_2$, -$(CH_2)_x$C(O)OR, -$(CH_2)_x$C(O)N$(R)_2$, -$(CH_2)_x$N(R)C(O)R, -$(CH_2)_x$Cy, -O$(CH_2)_x$Cy, -C(O)Cy, un anillo carbocíclico, y alifático C_{1-6}opcionalmente sustituido con

uno o más R^{10};

cada R^4 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10};

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8}, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0;

cada x es independientemente 0, 1 o 2;

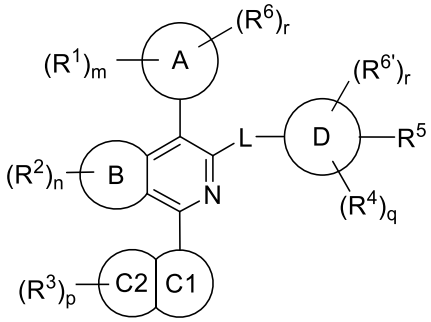
cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10};

cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8;

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6}; y

cada R^{10} se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OH, -O(alquilo C_{1-6}), $-NH_2$, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

[00058] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IA:



IA

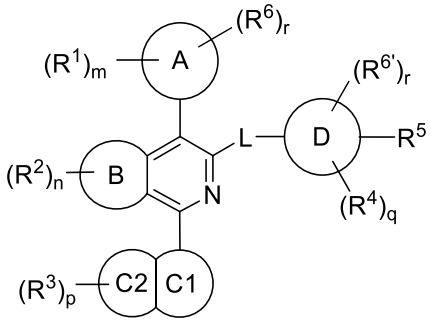
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo D, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación, y en donde:

El anillo C1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo C1 está fusionado al anillo C2; y

El anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00059] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IA':



IA'

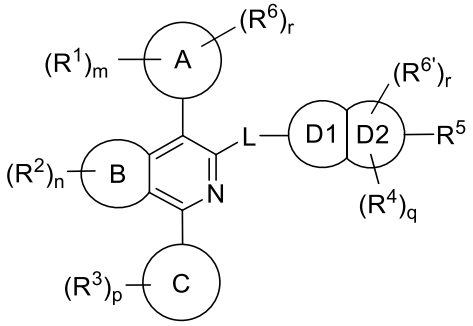
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo D, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación, y en donde:

El anillo C1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo C1 está fusionado al anillo C2; y

El anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00060] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB:



IB

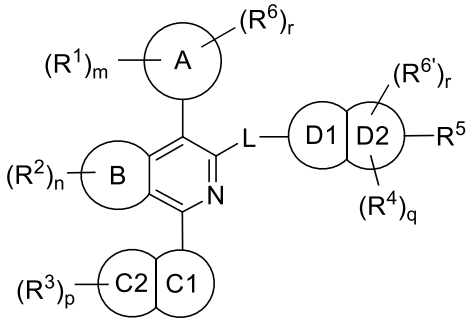
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación, y en donde:

El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo D1 está fusionado al anillo D2; y

El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

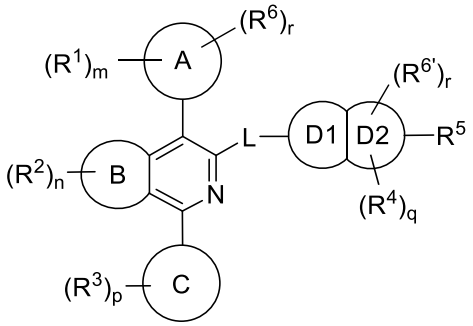
[00061] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB1:



IB1

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; el Anillo C1 y el Anillo C2 son como se definieron anteriormente para la Fórmula IA y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el Anillo D1 y el Anillo D2 son como se definieron anteriormente para la Fórmula IB y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

[00062] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB':



IB'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación, y en donde:

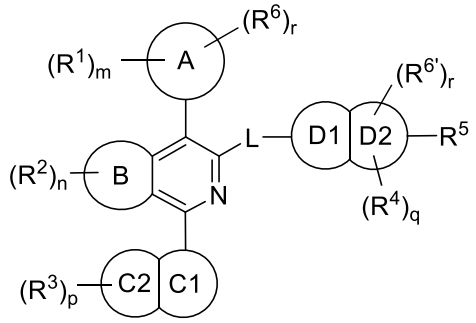
El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4

heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo D1 está fusionado al anillo D2; y

El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00063] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB1':



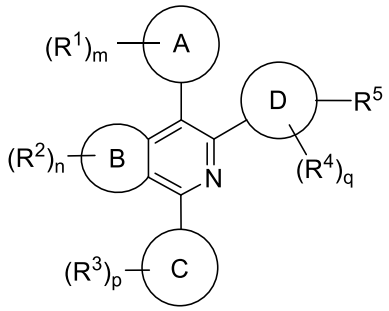
IB1'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, el Anillo B, L, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p, q y r son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; el Anillo C1 y el Anillo C2 son como se definieron anteriormente para la Fórmula IA y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el Anillo D1 y el Anillo D2 son como se definieron anteriormente para la Fórmula IB y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación.

[00064] Se apreciará que para un compuesto de Fórmula IA, IA', IB1 o IB1', cualquier grupo R^3 puede estar unido al Anillo C1 o al Anillo C2. También se apreciará que para un compuesto de Fórmula IB, IB', IB1, o IB1', cualquier grupo R^4, R^5, o $R^{6'}$ puede estar unido al Anillo D1 o al Anillo D2.

[00065] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IA o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IA' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IB1' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

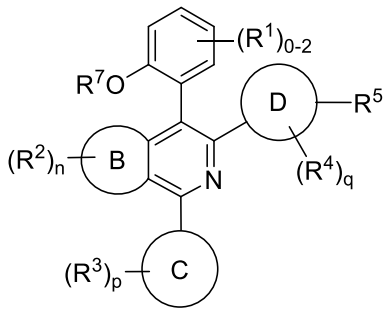
[00066] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC:



IC

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

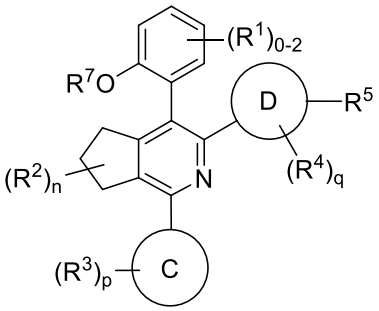
[00067] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1:



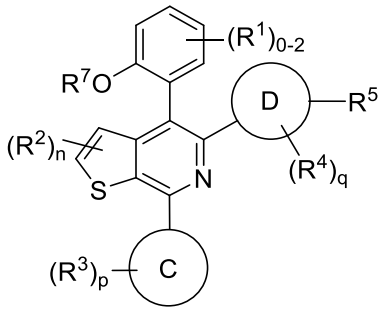
IC1

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

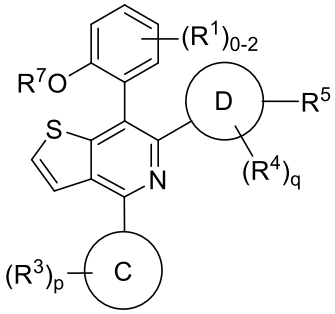
[00068] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f e IC1-g:



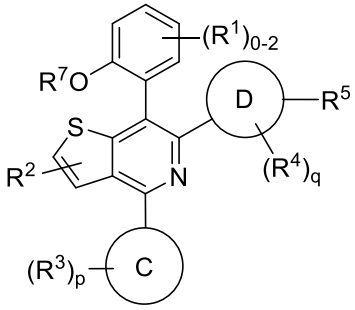
IC1-a



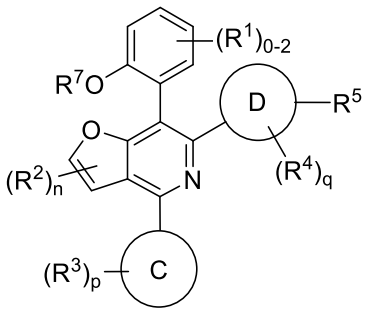
IC1-b



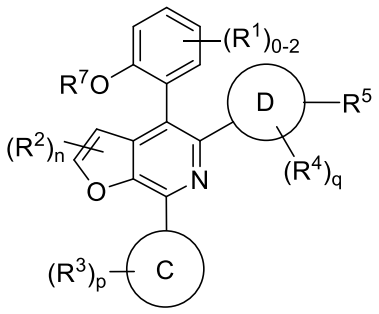
IC1-c



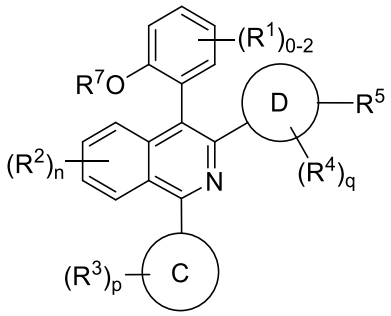
IC1-d



IC1-e



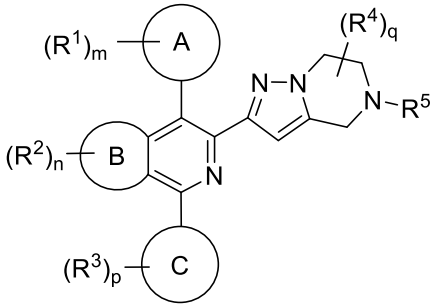
IC1-f



IC1-g

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

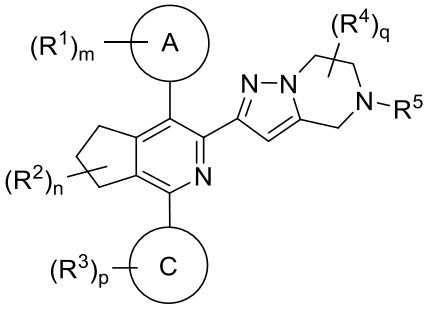
[00069] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2:



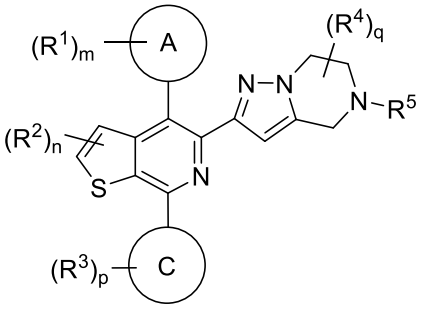
IC2

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

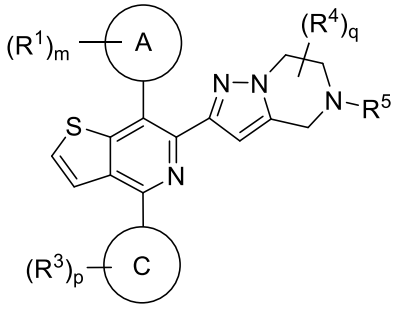
[00070] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, e IC2-g:



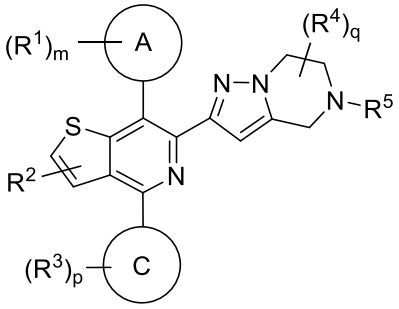
IC2-a



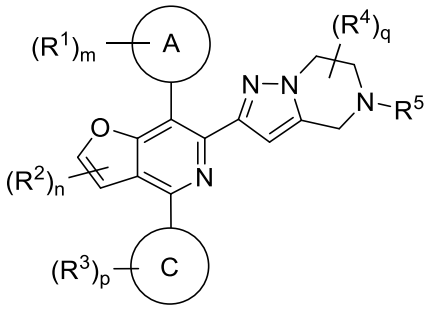
IC2-b



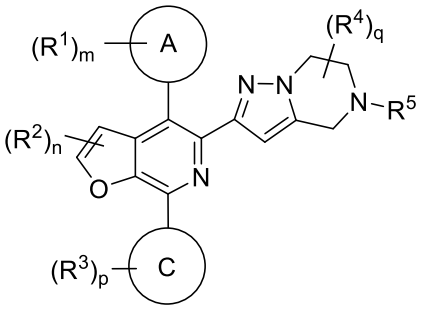
IC2-c



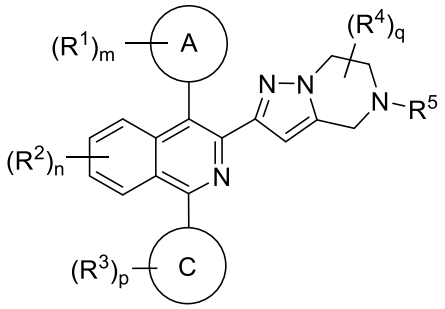
IC2-d



IC2-e



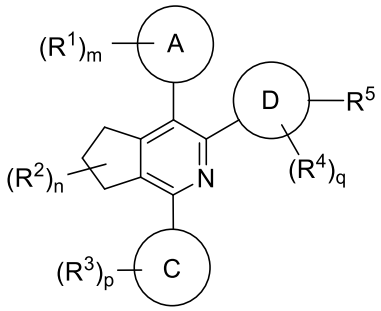
IC2-f



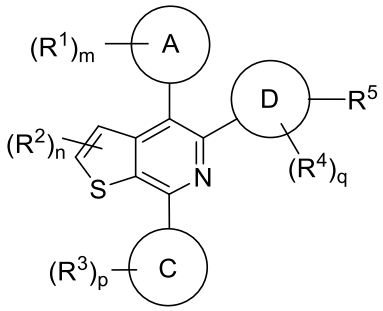
IC2-g

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

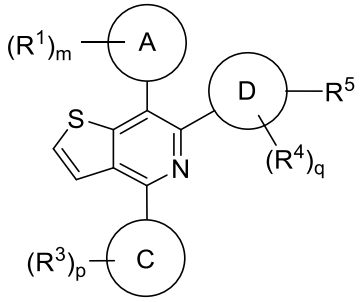
[00071] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, o IC3-m:



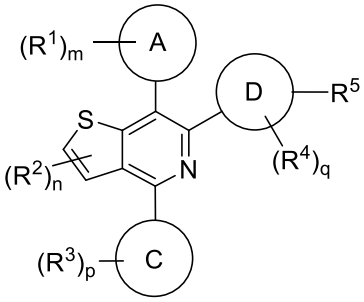
IC3-a



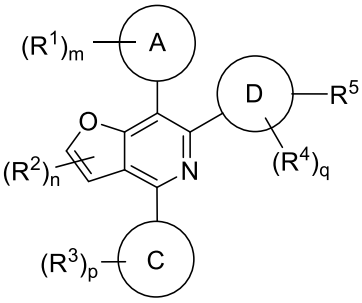
IC3-b



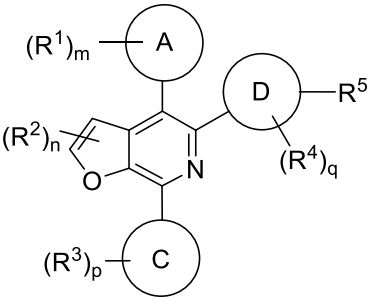
IC3-c



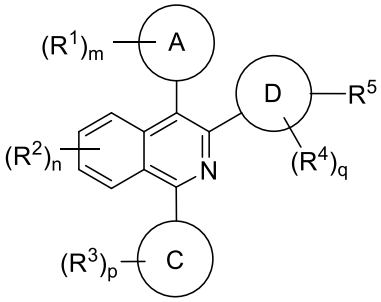
IC3-d



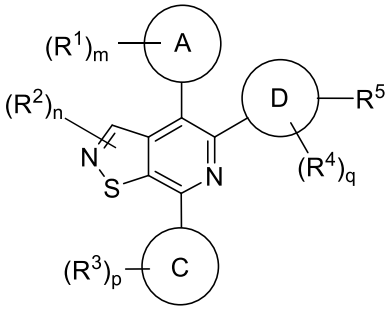
IC3-e



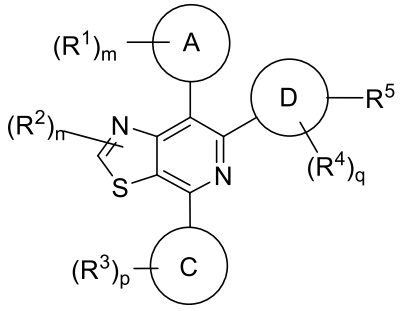
IC3-f



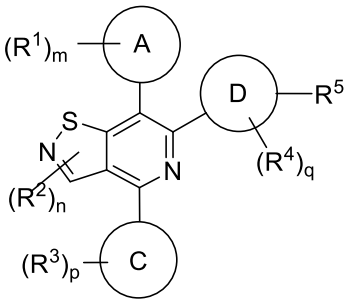
IC3-g



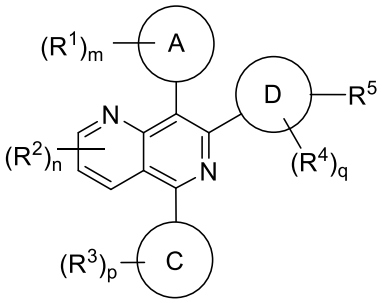
IC3-h



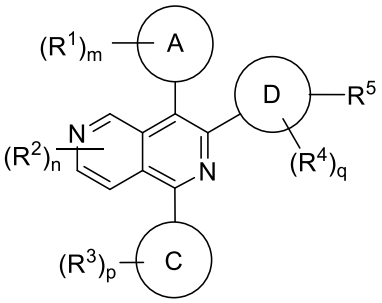
IC3-i



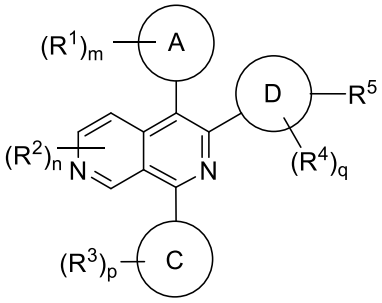
IC3-j



IC3-k



IC3-l

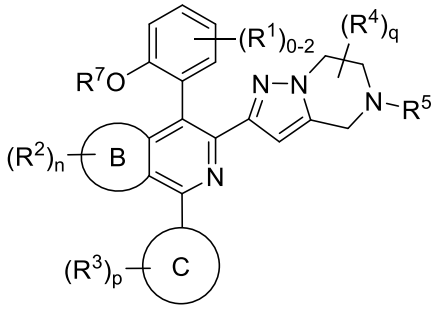


IC3-m

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto

de Fórmula IC3-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-h o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-i o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-j o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-k o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-l o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3-m o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00072] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC4:

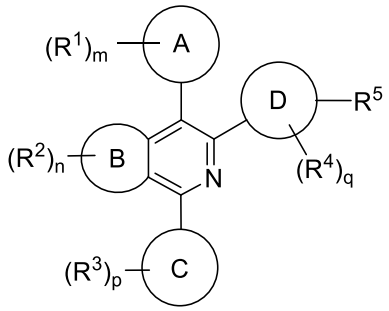


IC4

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC4 o una sal (p.

ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

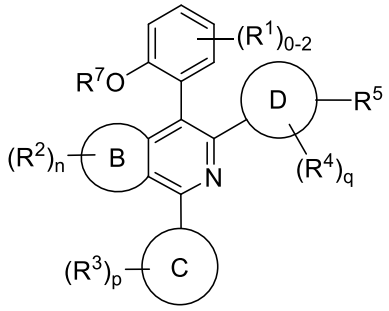
[00073] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC':



IC'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

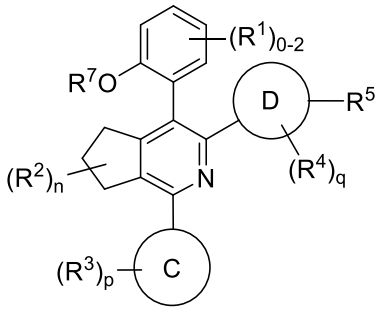
[00074] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1':



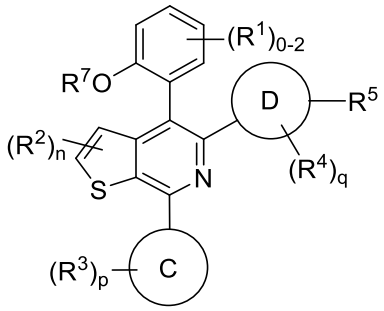
IC1'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

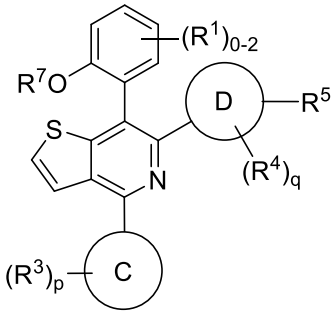
[00075] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, e IC1'-g:



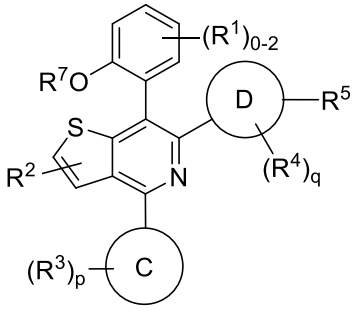
IC1'-a



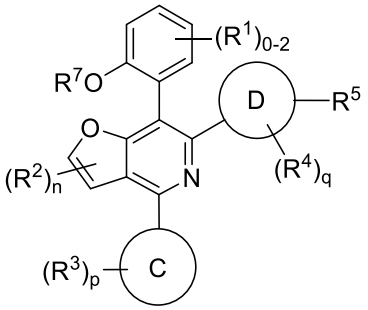
IC1'-b



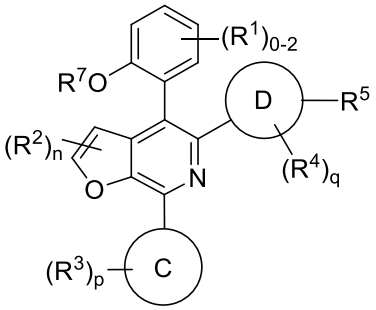
IC1'-c



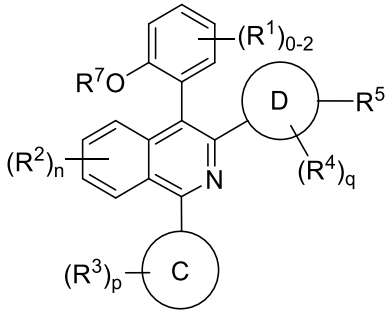
IC1'-d



IC1'-e



IC1'-f

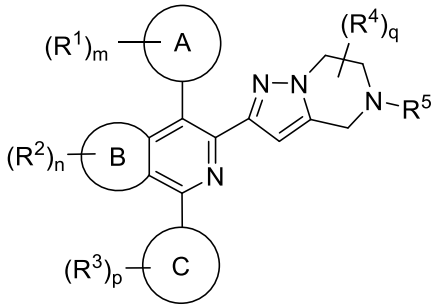


IC1'-g

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco,

forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC1'-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

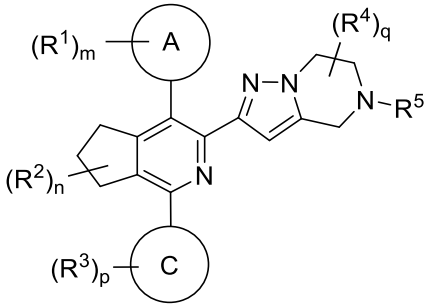
[00076] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2':



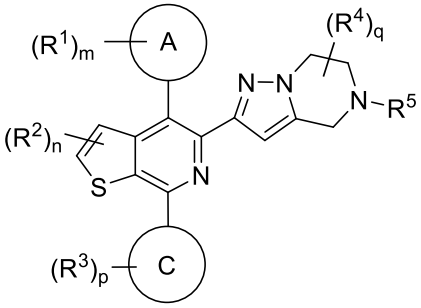
IC2'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

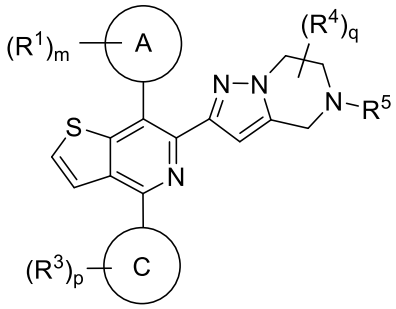
[00077] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f e IC2'-g:



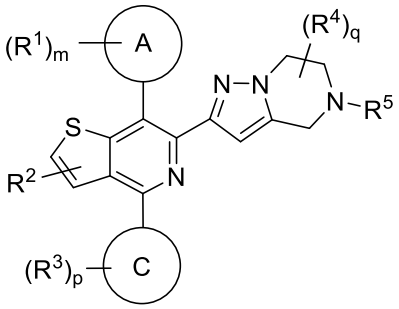
IC2'-a



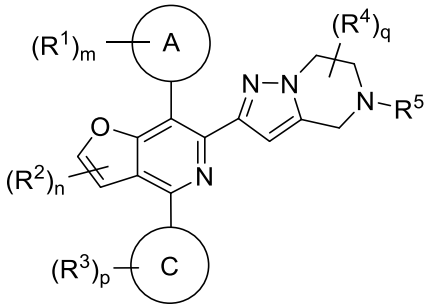
IC2'-b



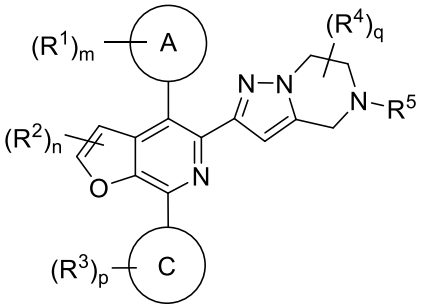
IC2'-c



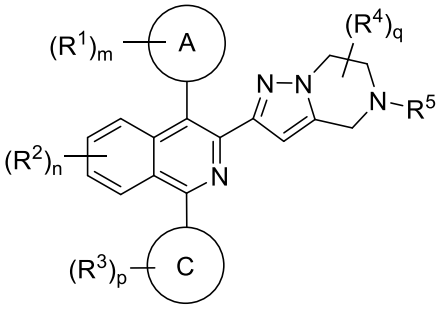
IC2'-d



IC2'-e



IC2'-f

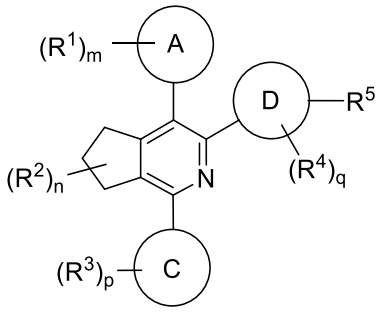


IC2'-g

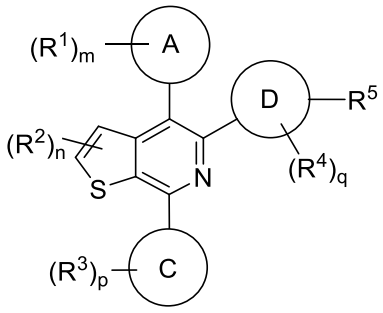
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco,

forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC2'-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

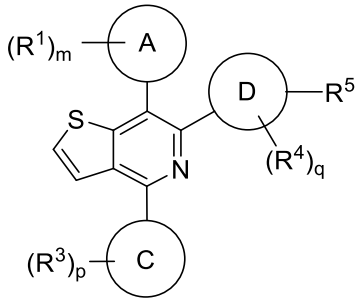
[00078] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l o IC3'-m:



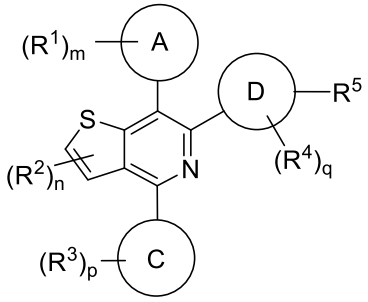
IC3'-a



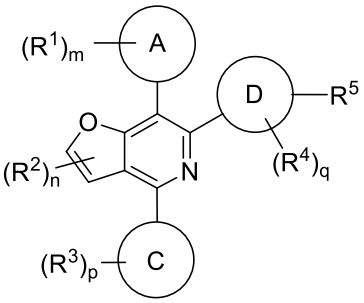
IC3'-b



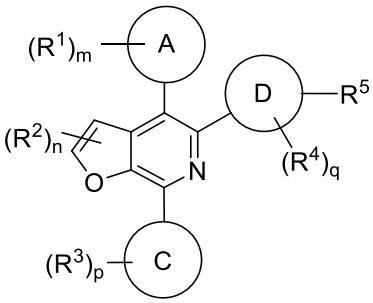
IC3'-c



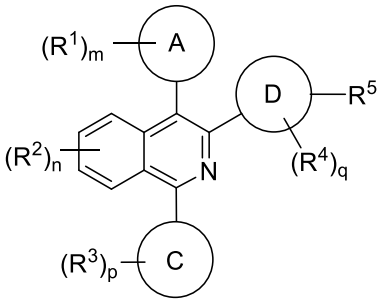
IC3'-d



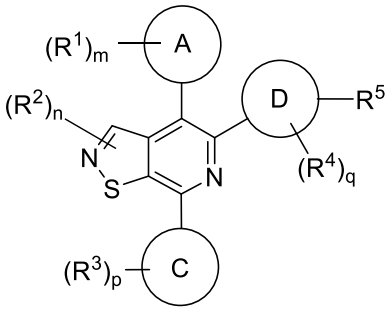
IC3'-e



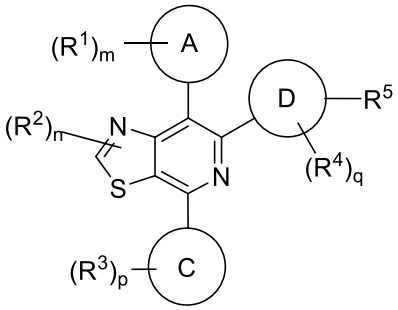
IC3'-f



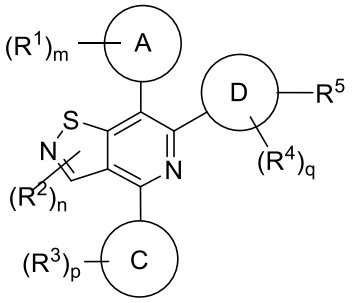
IC3'-g



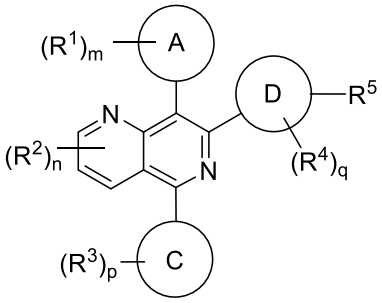
IC3'-h



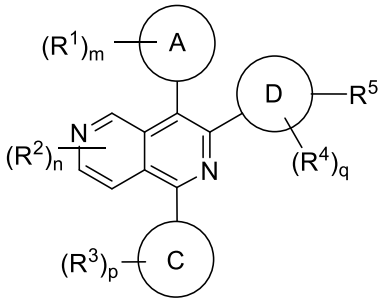
IC3'-i



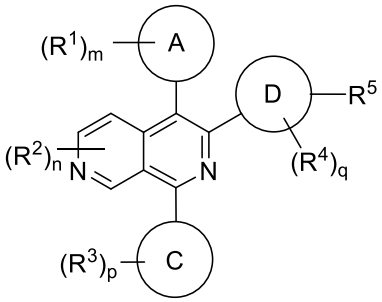
IC3'-j



IC3'-k



IC3'-l

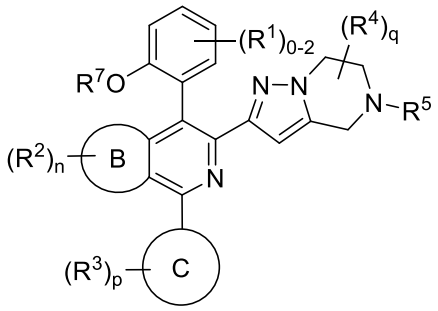


IC3'-m

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto

de Fórmula IC3'-h o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-i o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-j o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-k o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-l o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC3'-m o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

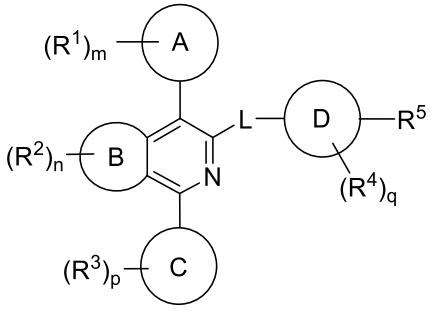
[00079] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC4':



IC4'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^7, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IC4' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00080] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula ID:



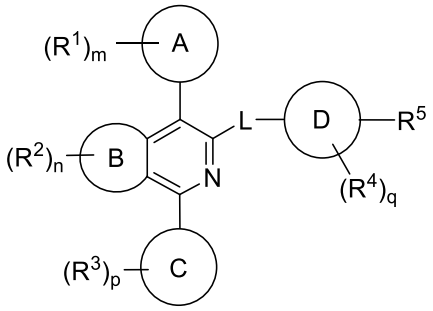
ID

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación; y en donde:

L es una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-.

[00081] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula ID o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00082] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula ID':



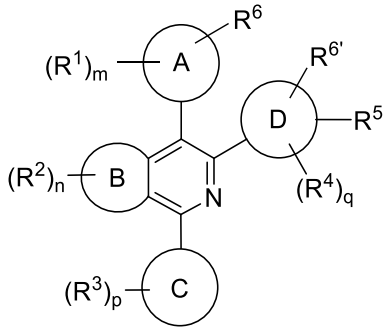
ID'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación; y en donde:

L es una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-.

[00083] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula ID' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

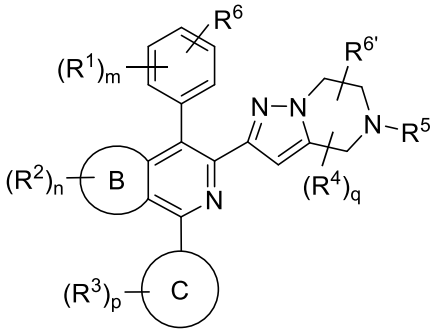
[00084] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE:



IE

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00085] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1:

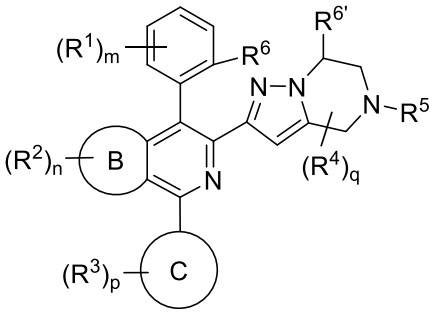


IE1

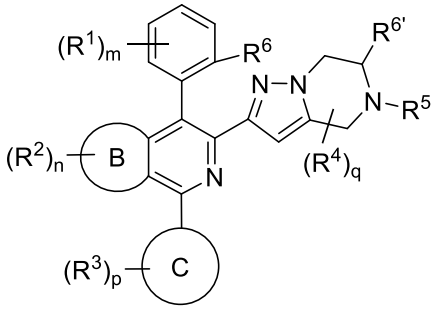
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco,

forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00086] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IE1-a e IE1-b:



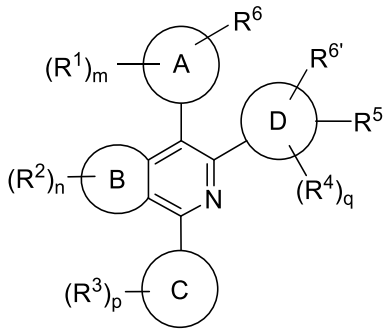
IE1-a



IE1-b

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

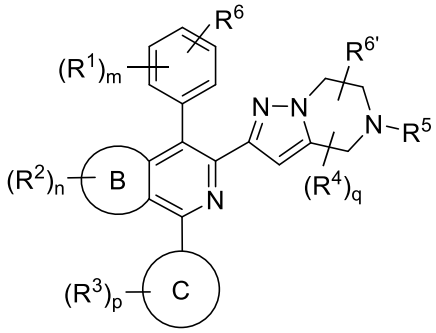
[00087] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE':



IE'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, Anillo C, Anillo D, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, m, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

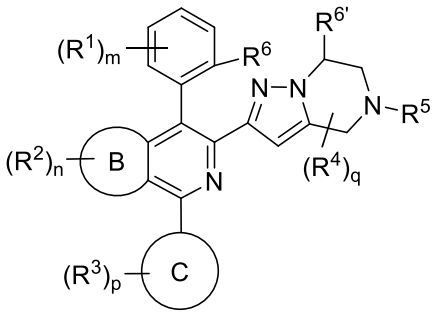
[00088] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1':

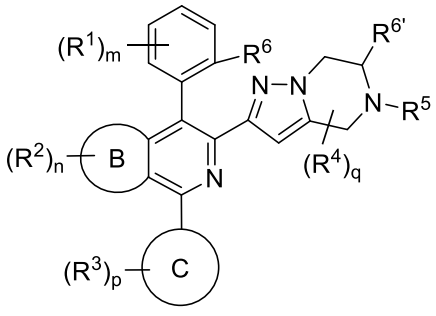


IE1'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00089] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IE1'-a e IE1'-b:

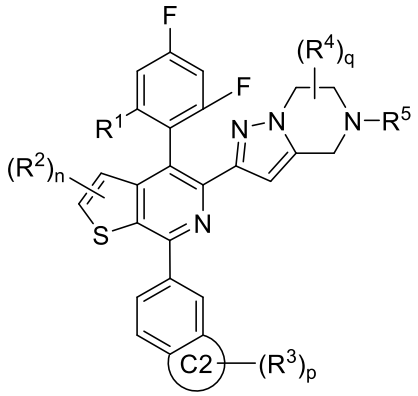




IE1'-a **IE1'-b**

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo C, R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, $R^{6'}$, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1'-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IE1'-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00090] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF':

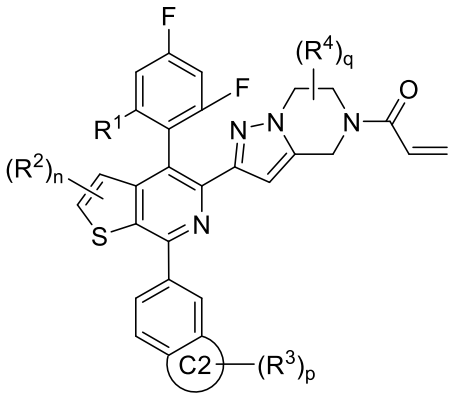


IF'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00091] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de

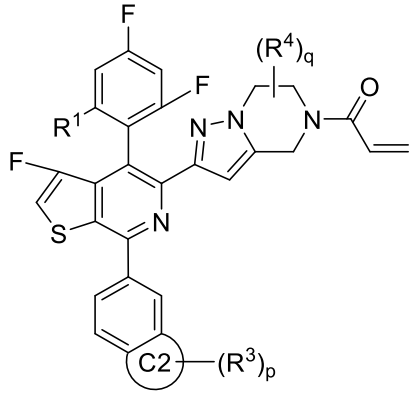
Fórmula IF1':



IF1'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde R^1, R^2, R^3, R^4, n, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF1' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00092] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF2':

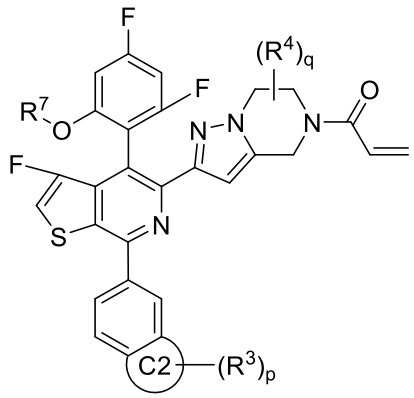


IF2'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde R^1, R^3, R^4, p y q son como se

definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF2' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

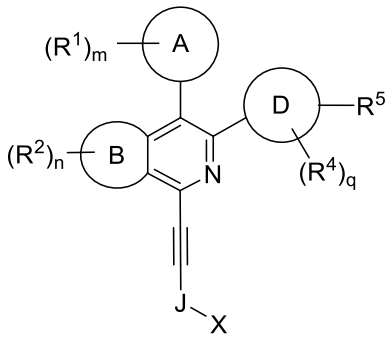
[00093] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF3':



IF3'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde R^3, R^4, R^7, p y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula I' y se describen en las clases y subclases aquí, tanto individualmente como en combinación; y el anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IF3' o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00094] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II:



II

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo y un anillo heteroarilo bicíclico de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

J es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada;

X es –OR, -$N(R)_2$, -$C(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2

heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[00095] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00096] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula II, en donde:

El anillo A es fenilo y un anillo heteroarilo bicíclico de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo

heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

J es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada;

X es –OR, -$N(R)_2$, -$C(O)N(R)_2$, o un grupo seleccionado entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier anillo está sustituido opcionalmente con alquilo C_{1-6};

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y –OR^7;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6};

cada R^4 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10};

R^5 es -$C(O)R^9$, -$(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

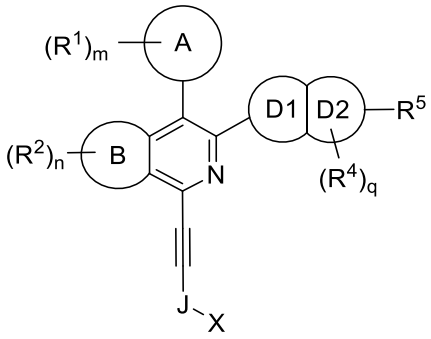
x es 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10}; y

cada R^{10} se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OH, -O(alquilo C_{1-6}),

-NH_2, -NH(alquilo C_{1-6}) y -N(alquilo C_{1-6})$_2$.

[00097] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA:



IIA

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, J, R^1, R^2, R^4, R^5, X, m, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación, y en donde:

El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo D1 está fusionado al anillo D2; y

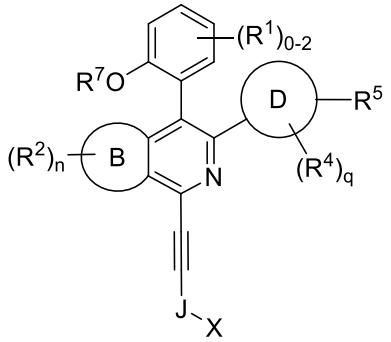
El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[00098] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIA o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[00099] También se apreciará que para un compuesto de Fórmula IIA, cualquier grupo R^4 o R^5 puede estar unido al Anillo D1 o al Anillo D2.

[000100] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de

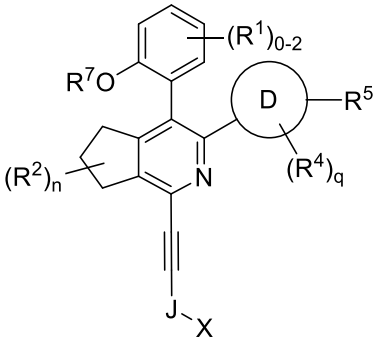
Fórmula IIB:



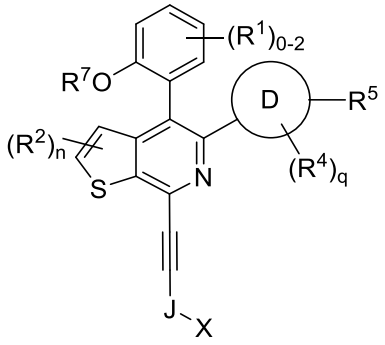
IIB

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, Anillo D, J, R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, X, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

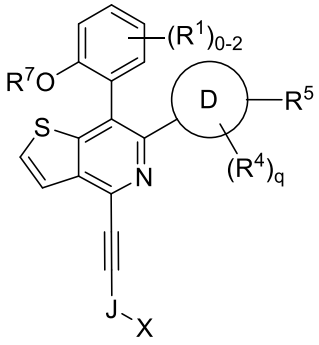
[000101] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6 o IIB7:

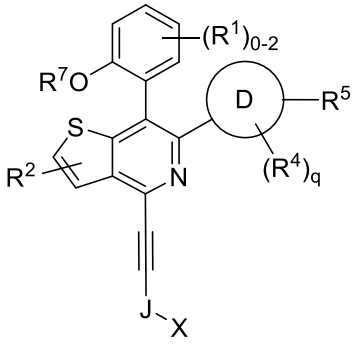


IIB1

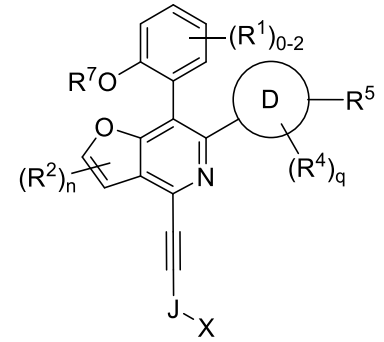


IIB2

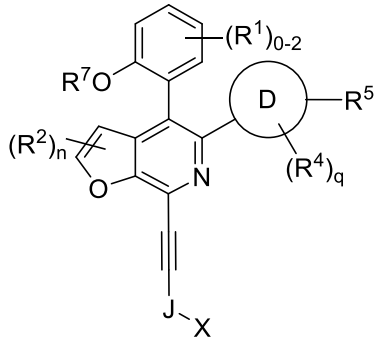




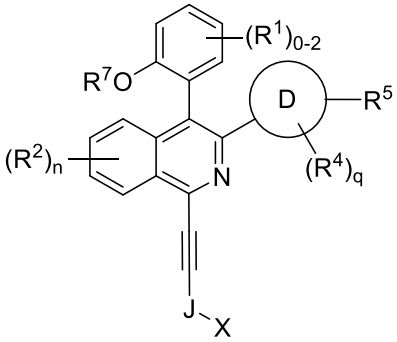
IIB3



IIB4



IIB5



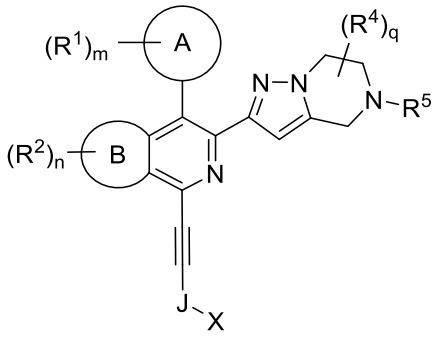
IIB6

IIB7

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo D, J, R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, X, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB2 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB3 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB4 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB5 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIB6 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación

proporciona un compuesto de Fórmula IIB7 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

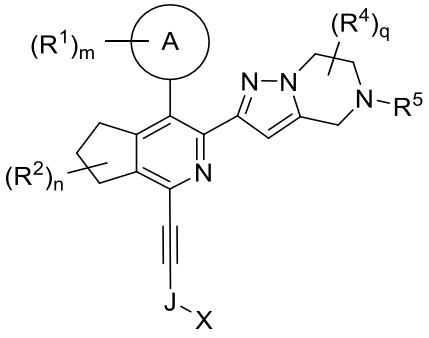
[000102] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC:



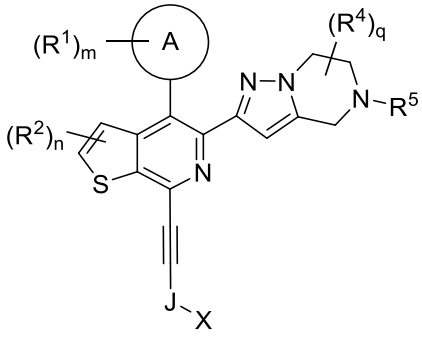
IIC

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo B, J, R^1, R^2, R^4, R^5, X, m, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

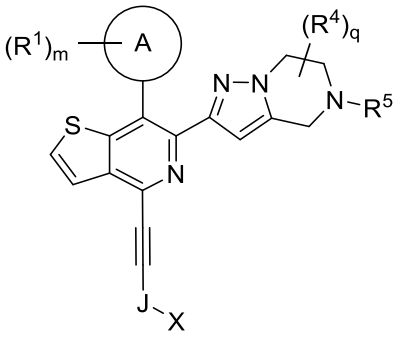
[000103] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6 e IIC7:



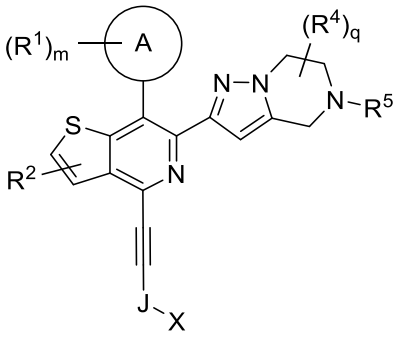
IIC1



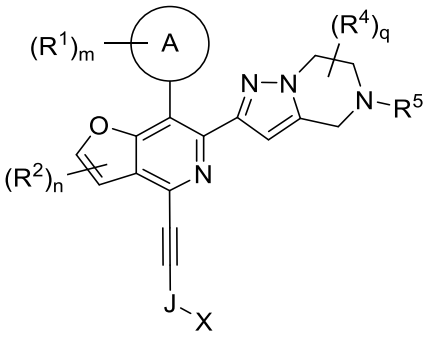
IIC2



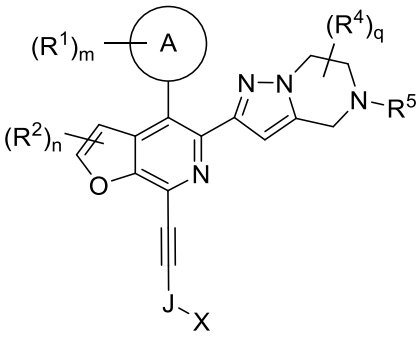
IIC3



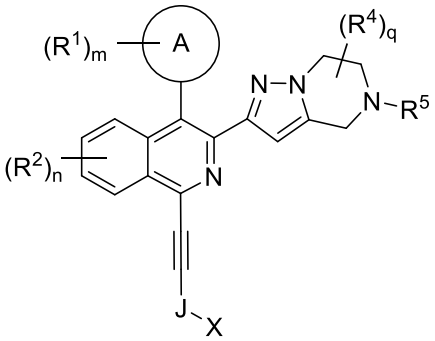
IIC4



IIC5



IIC6

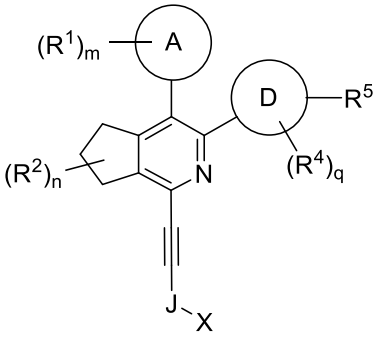


IIC7

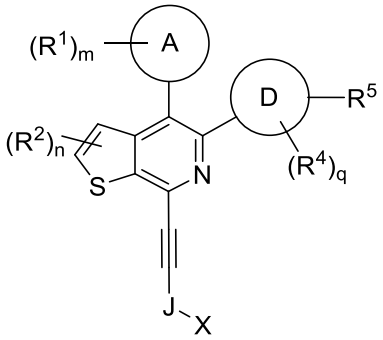
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, J, R^1, R^2, R^4, R^5, X, m, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC2 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación

proporciona un compuesto de Fórmula IIC3 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC4 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC5 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC6 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIC7 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

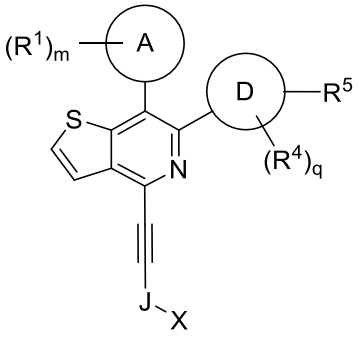
[000104] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de las Fórmulas IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6 e IID7:



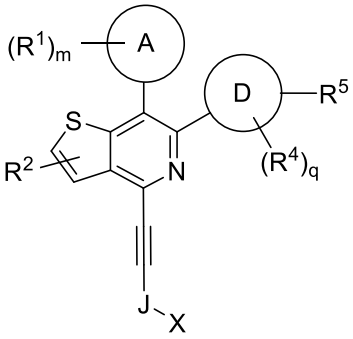
IID1



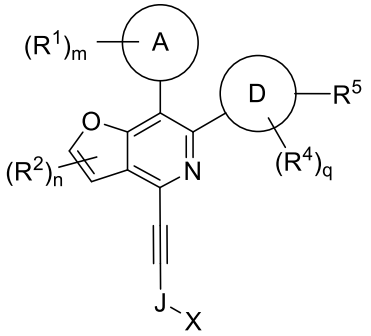
IID2



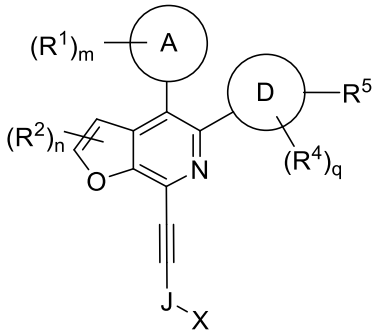
IID3



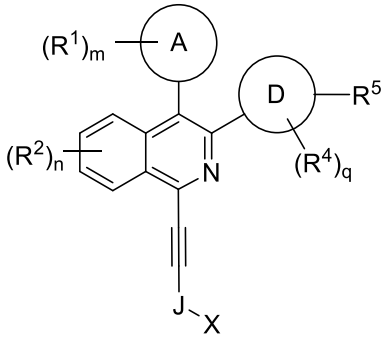
IID4



IID5



IID6

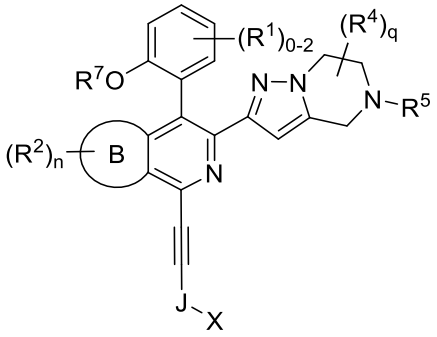


IID7

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo A, Anillo D, J, R^1, R^2, R^4, R^5, X, m, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID2 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID3 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID4 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID5 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID6 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IID7 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente

aceptable) de este.

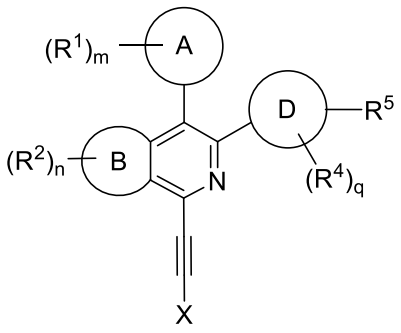
[000105] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIE:



IIE

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde el Anillo B, J, R^1, R^2, R^4, R^5, R^7, X, n y q son como se definieron anteriormente para la Fórmula II y se describen en las clases y subclases de este documento, tanto individualmente como en combinación. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIE o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000106] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIF:



IIF

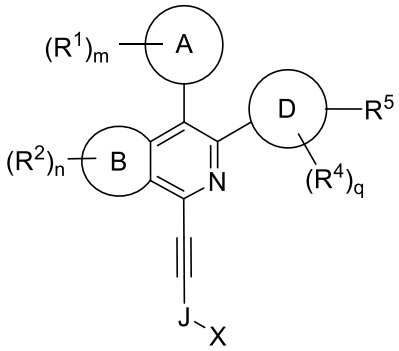
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

X es $-C(O)N(R)_2$ o un grupo opcionalmente sustituido selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9

a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000107] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIF o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000108] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIG:



IIG

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

J es una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada; y

X es –OR o -$N(R)_2$.

[000109] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de Fórmula IIG o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000110] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IC, IC', IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE e IE', el anillo A es fenilo. En algunas modalidades, el anillo A es piridinilo. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

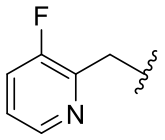
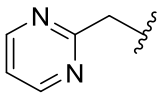
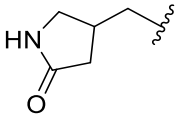
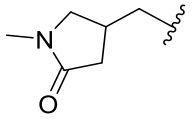
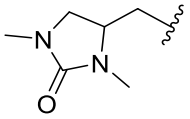
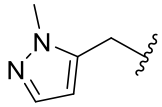
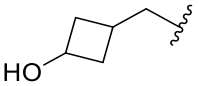
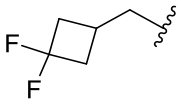
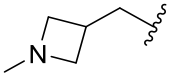
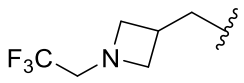
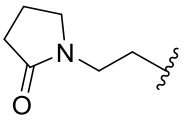
[000111] En algunas modalidades de las Fórmulas II, IIA, IIC, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el Anillo A es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

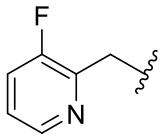
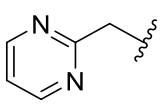
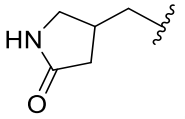
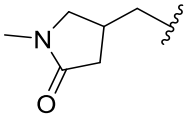
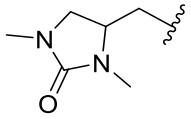
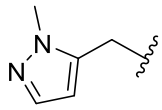
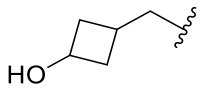
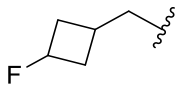
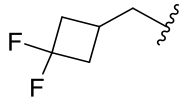
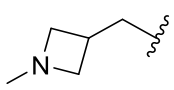
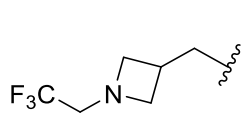
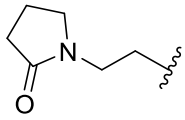
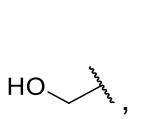
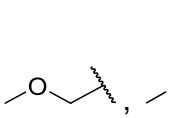
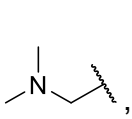
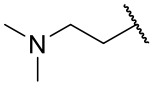
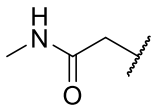
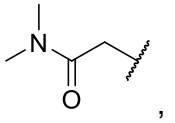
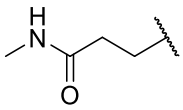
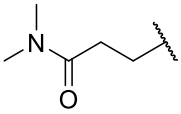
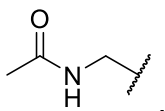
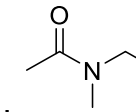
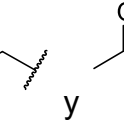
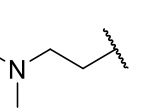
[000112] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un R^1 es halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas modalidades, R^1 se selecciona entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de 3-6 miembros, tal como ciclopropilo), –CN, –C(O)OR, $–C(O)NR_2$, $–CH_2NR_2$, $–SR^7$ y –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas dichas modalidades, R^1 es alquilo C_{1-2} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^1 es $-CH_3$. En algunas modalidades, R^1 es cicloalquilo (por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, tal como ciclopropilo). En algunas modalidades, R^1 es ciclopropilo. En algunas modalidades, R^1 es –CN. En algunas modalidades, R^1 es –C(O)OR. En algunas dichas modalidades, R^1 es –C(O)OH. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)NR_2$. En algunas modalidades, R^1 es $–C(O)N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^1 es $–CH_2NR_2$. En algunas modalidades, R^1 es $–CH_2N(CH_3)_2$. En algunas modalidades, R^1 es $–SR^7$. En algunas modalidades, R^1 es $–SCH_3$. En algunas modalidades, R^1 es –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, R^1 es $–CH_2OR$. En algunas modalidades, R^1 es $–CH_2OH$. En algunas modalidades, R^1 es $–CH_2OCH_3$. En algunas modalidades, un X^1 es $-OR^7$. En algunas modalidades, al menos un X^1 es $-OR^7$. En algunas modalidades, un R^1 es $–OR^7$ y cualquier otro grupo R^1 es halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas modalidades, un R^1 es $–OR^7$ y otro grupo R^1 es halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas modalidades, un R^1 es $–OR^7$ y otros dos grupo R^1 son halógeno (por ejemplo, flúor).

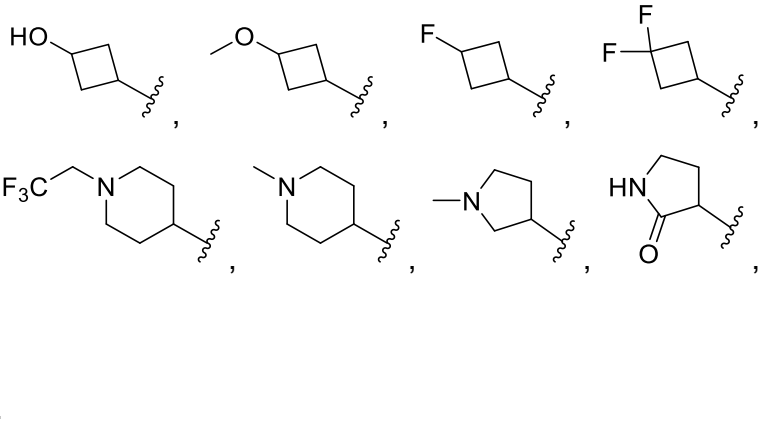
[000113] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en el presente, cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, cada R^7 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 es alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^7 es un alifático C_{1-6}

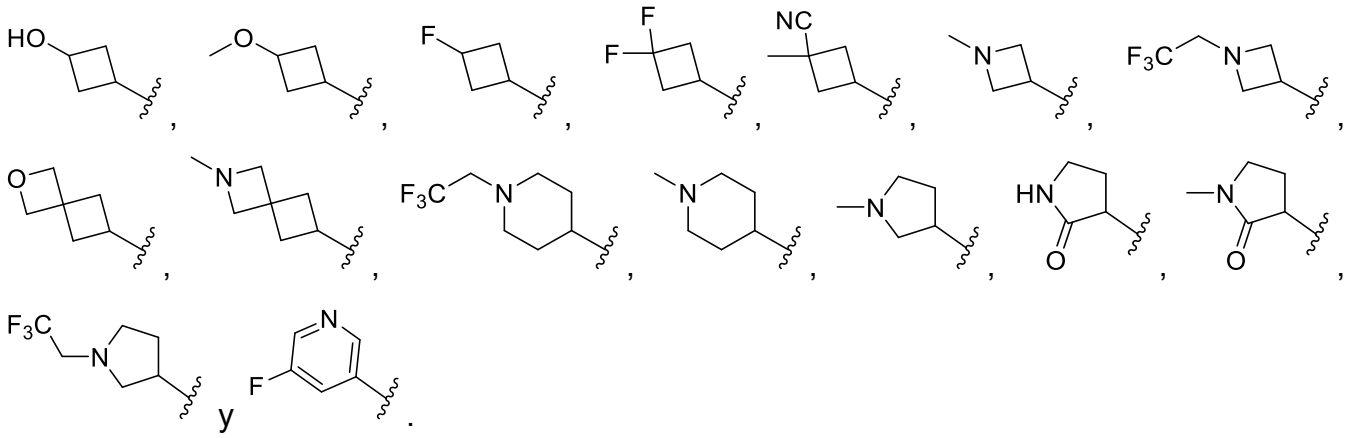
sustituido con un grupo seleccionado entre $–(CH_2)_{0-4}R°$, $–(CH_2)_{0-4}OR°$, $–(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$, $-(CH_2)_{0-4}NHC(O)R°$, $–(CH_2)_{0-4}C(O)NHR°$ y $–(CH_2)_{0-4}C(O)N(R°)_2$. En algunas modalidades, cada R^7 es un alifático C_{1-6} sustituido con –R°, –OR°, $–N(R°)_2$, $-N(R°)C(O)R°$, $-NHC(O)R°$, $–C(O)NHR°$ y $–C(O)N(R°)_2$. En algunas dichas modalidades, R° es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, R° se sustituye con halógeno, oxo, $–(CH_2)_{0–2}R^•$, $–(haloR^•)$, $–(CH_2)_{0–2}OH$ y $–(CH_2)_{0–2}OR^•$. En algunas modalidades, R° se sustituye con halógeno, oxo, $–R^•$, $–(haloR^•)$, –OH, y $–OR^•$. En algunas modalidades, cada $R^•$ es alifático C_{1-4}. En algunas modalidades, $R^•$ es $-CH_3$ o $-CH_2CH_3$. En algunas modalidades, R° se sustituye con halógeno, oxo, $-CH_3$, $-CH_2CF_3$, -OH, y $-OCH_3$.

[000114] En algunas modalidades, cada R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 es un alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo seleccionado entre $–(CH_2)_{0-4}R°$, $–(CH_2)_{0-4}OR°$, $–(CH_2)_{0-4}N(R°)_2$, $-(CH_2)_{0-4}N(R°)C(O)R°$, $-(CH_2)_{0-4}NHC(O)R°$, $–(CH_2)_{0-4}C(O)NHR°$, $–(CH_2)_{0-4}C(O)N(R°)_2$. En algunas modalidades, cada R^7 es un alquilo C_{1-6} sustituido con –R°, –OR°, $–N(R°)_2$, $-N(R°)C(O)R°$, $-NHC(O)R°$, $–C(O)NHR°$ y $–C(O)N(R°)_2$. E n algunas modalidades, cada R^7 es un alquilo C_{1-2} sustituido con –R°, –OR°, $–N(R°)_2$, $-N(R°)C(O)R°$, $-NHC(O)R°$, $–C(O)NHR°$ y $–C(O)N(R°)_2$. En algunas modalidades, R° es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, cada R^7 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^7 es –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, cada R^7 es $–(\text{alquileno } C_{1-4})NR_2$. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y alifático C_{1-6} sustituido

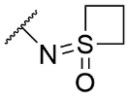
con un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre un anillo alifático C_{1-6}sustituido con un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6}sustituido con un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, R^7 es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6}sustituido con un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

[000115] En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , y

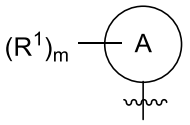
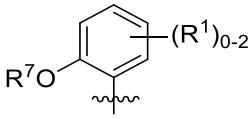
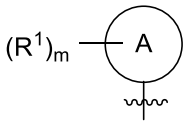
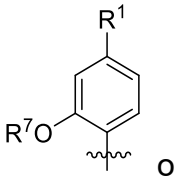
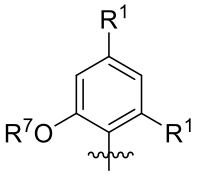
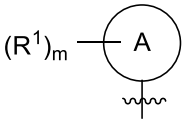
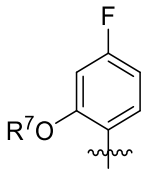
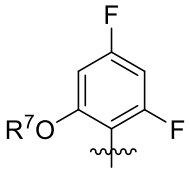
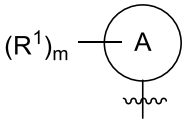
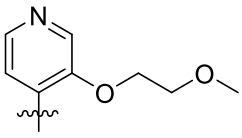
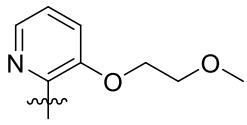
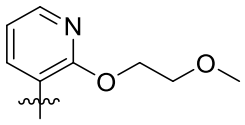
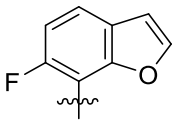
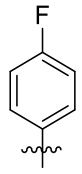
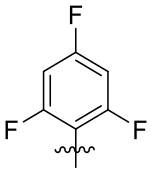
[000116] En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre pirrolidinilo y piperidinilo opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre un anillo heteroarilo de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre  .

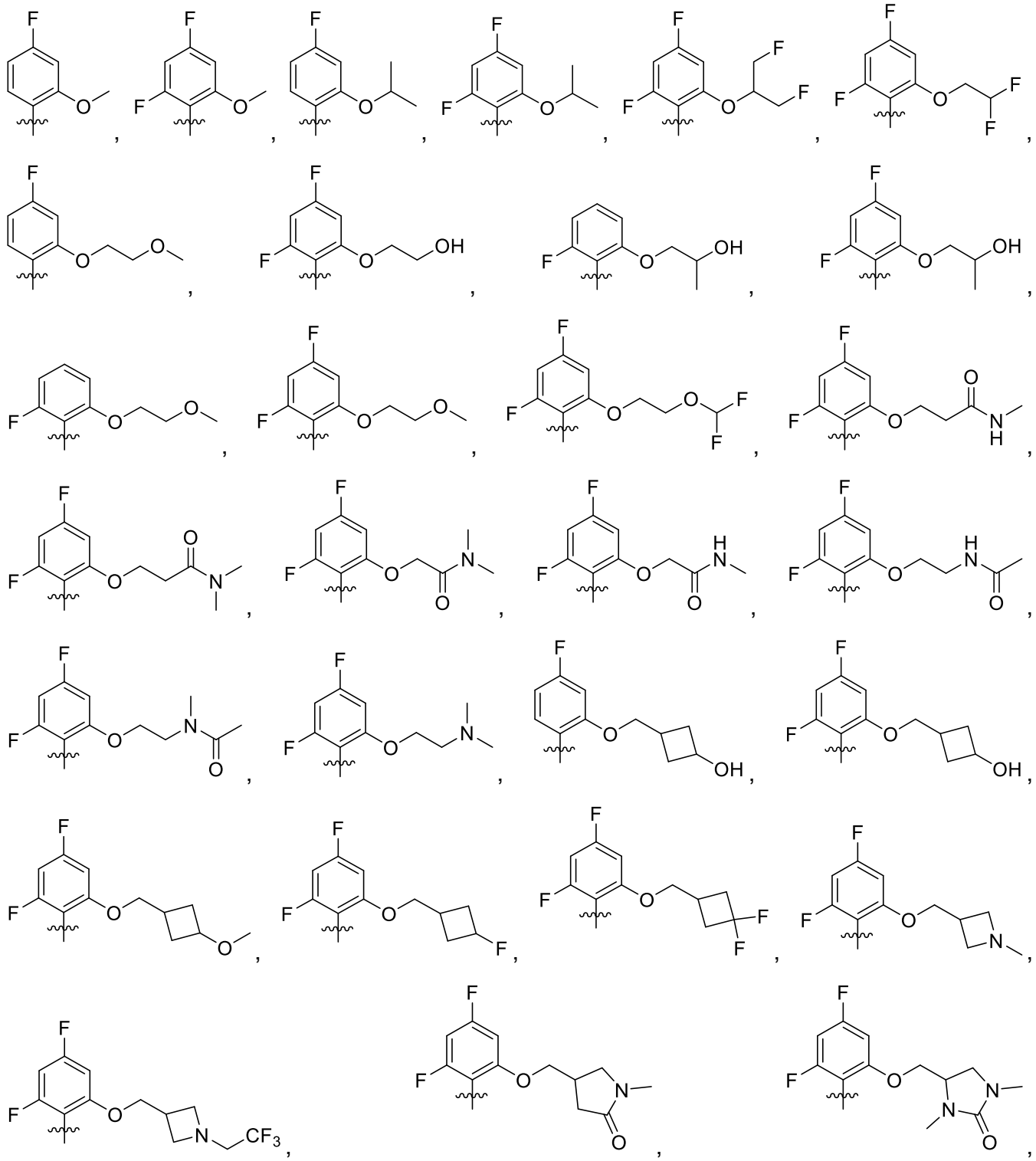
[000117] En algunas modalidades, cada R^7 se selecciona independientemente entre  .

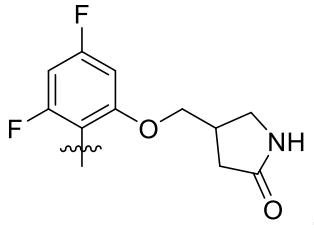
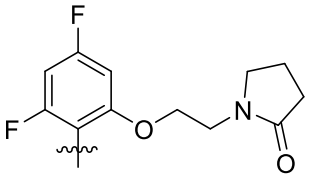
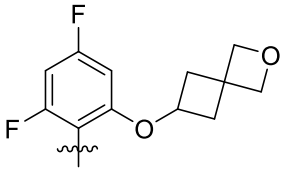
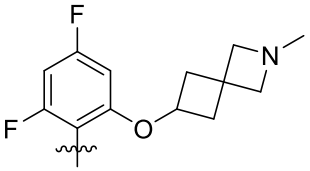
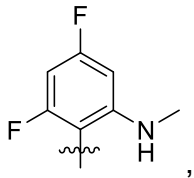
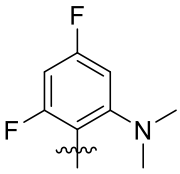
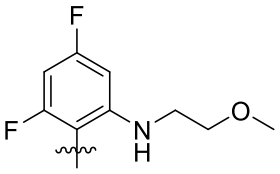
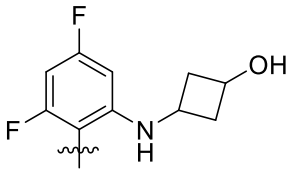
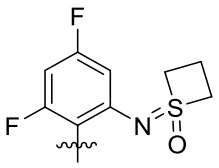
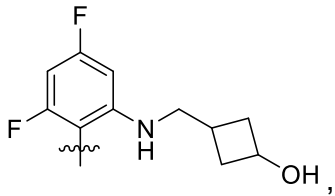
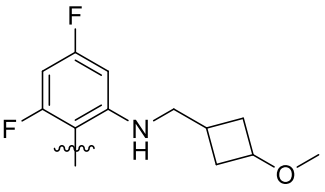
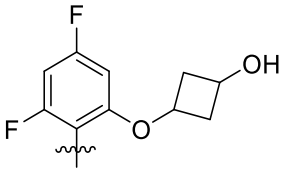
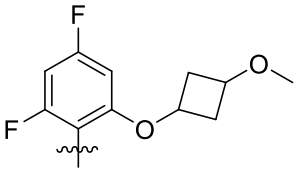
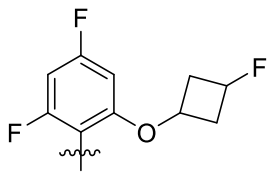
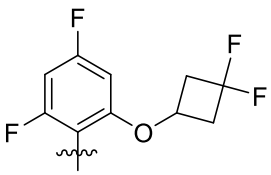
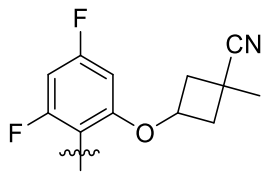
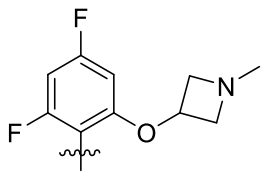
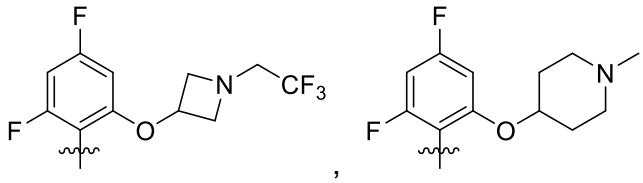
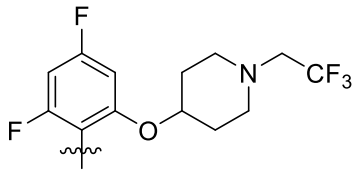
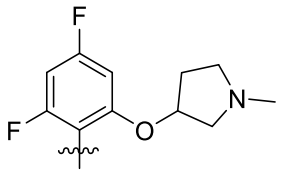
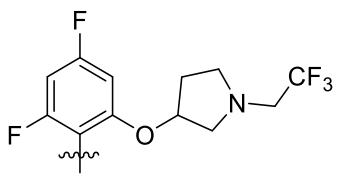
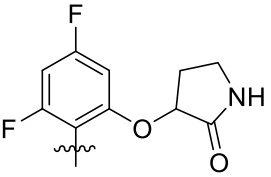
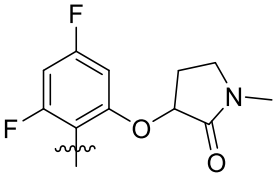
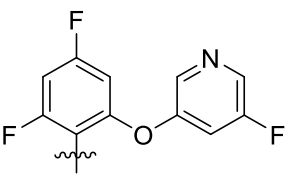
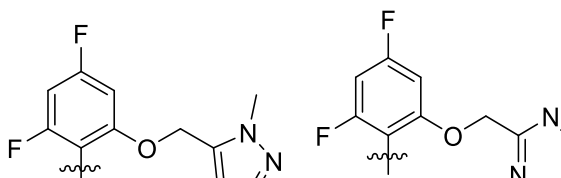
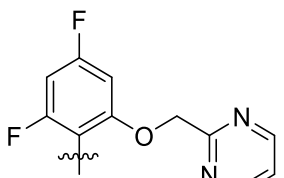
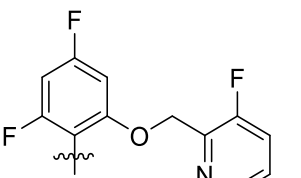
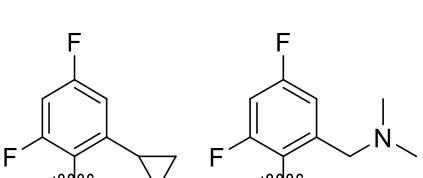
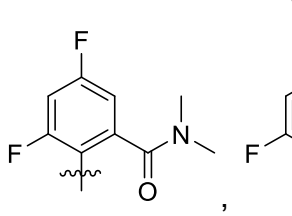
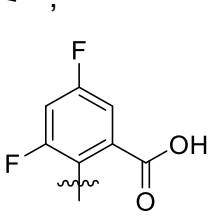
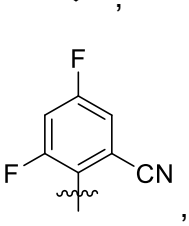
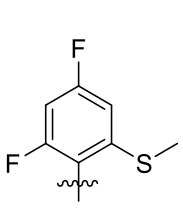
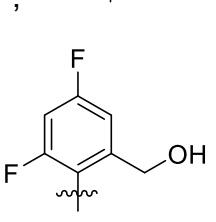
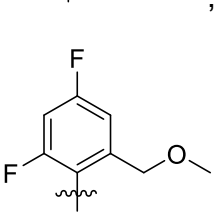
[000118] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, al menos un R^1 es $–OR^7$, y $–OR^7$ se selecciona entre: $-OCH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_2OH$, $-O(CH_2)CH(CH_3)OH$, $-O(CH_2)_2OCH_3$, y $-O(CH_2)_2OCHF_2$.

[000119] En algunas modalidades, R1 es $-N=S(R^7)_2$, en donde los dos grupos R^7, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomo adicional seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas dichas modalidades, R^1 es  .

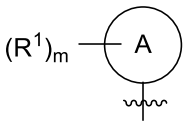
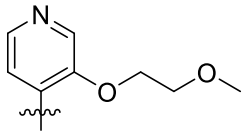
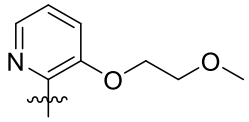
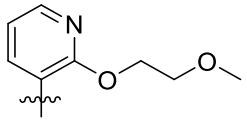
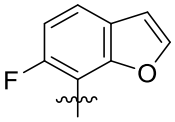
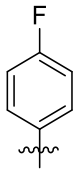
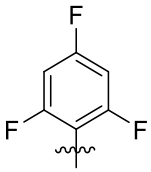
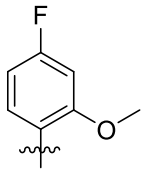
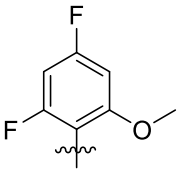
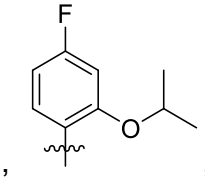
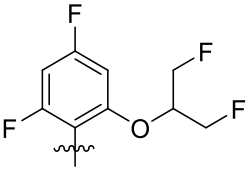
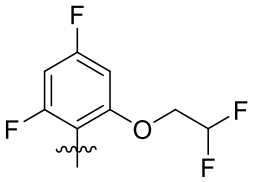
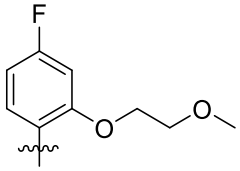
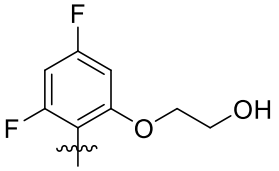
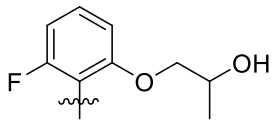
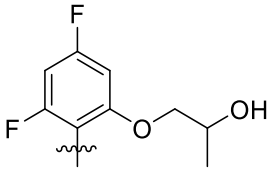
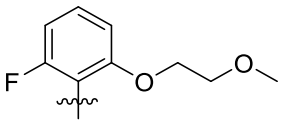
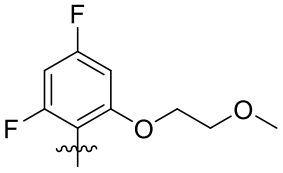
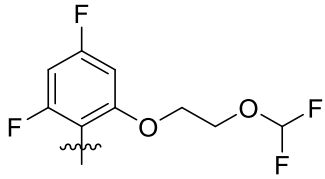
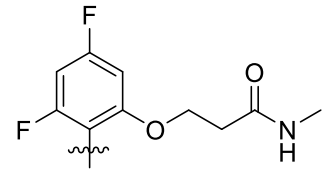
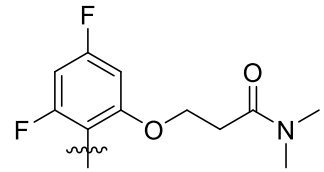
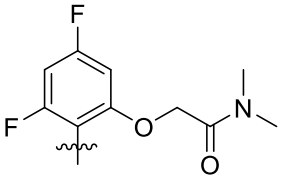
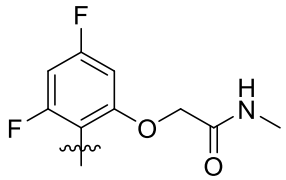
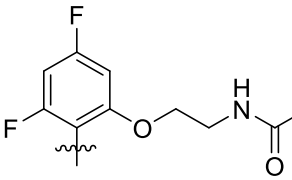
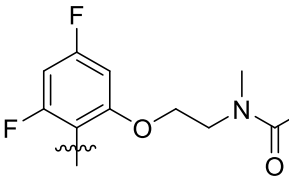
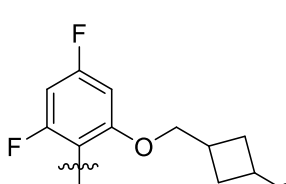
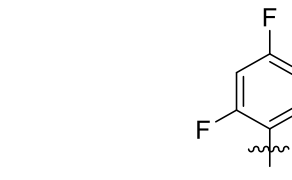
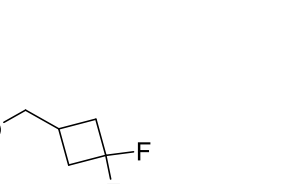
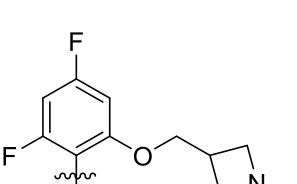
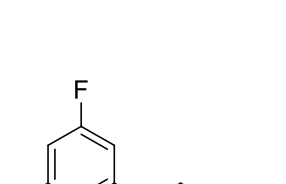
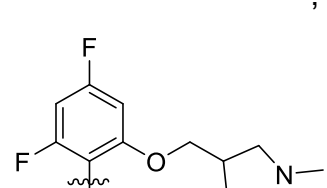
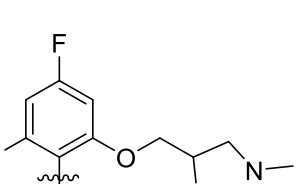
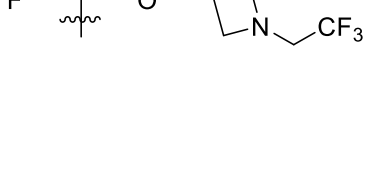
[000120] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, m es 0, 1 o 2. En algunas modalidades, m es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, m es 0 o 1. En algunas modalidades, m es 1 o 2. En algunas modalidades, m es 2 o 3. En algunas modalidades, m es 0. En algunas modalidades, m es 1. En algunas modalidades, m es 2. En algunas modalidades, m es 3.

[000121] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un resto  es  . En algunas modalidades, un resto  es  o  . En algunas modalidades, un resto  es  o  . En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,

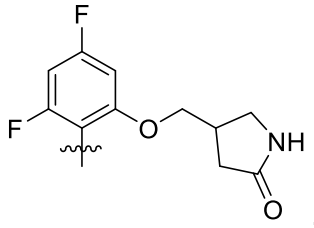
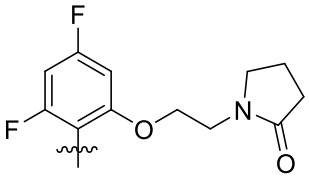
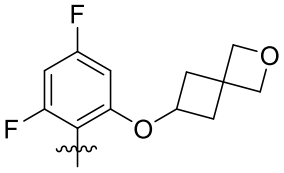
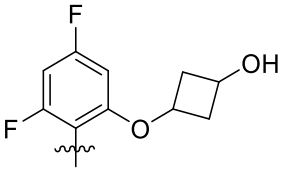
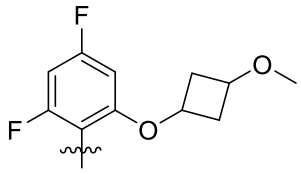
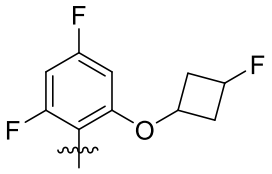
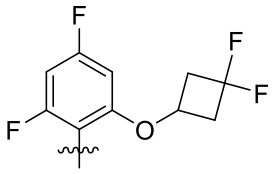
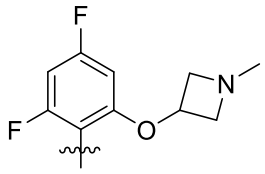
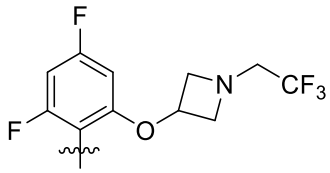
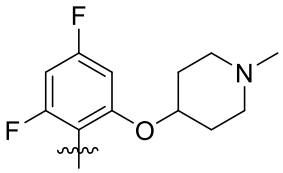
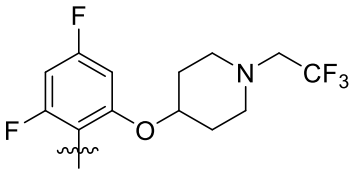
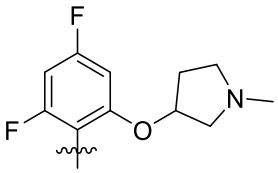
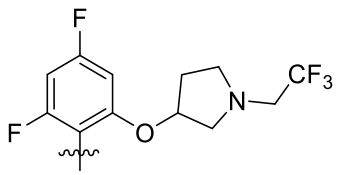
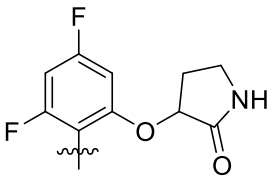
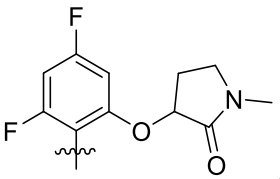
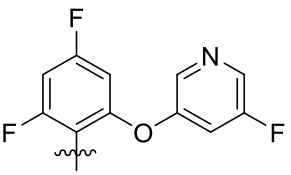
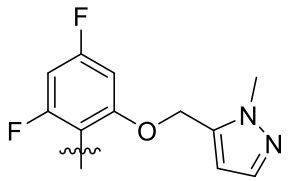
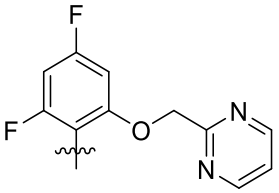
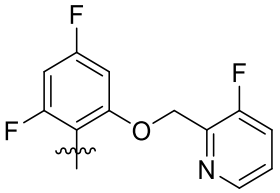
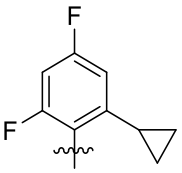
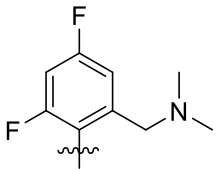
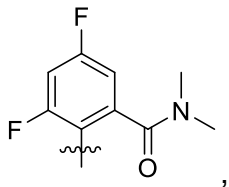
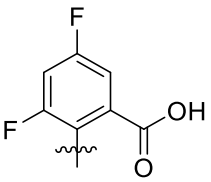
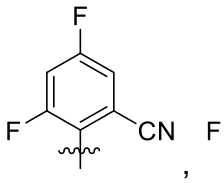
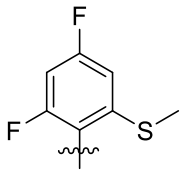
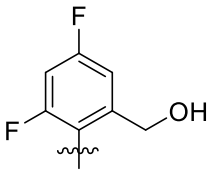
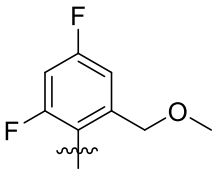
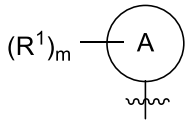
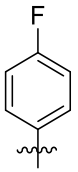
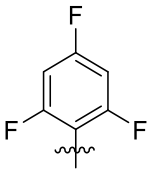
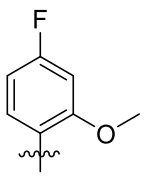
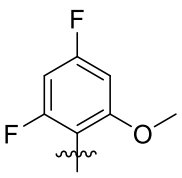
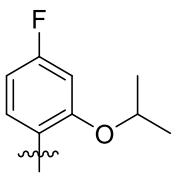
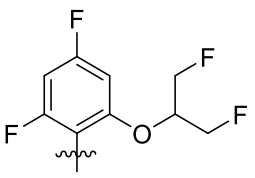
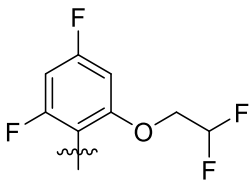
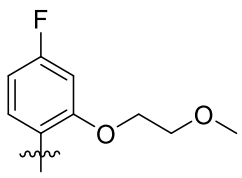


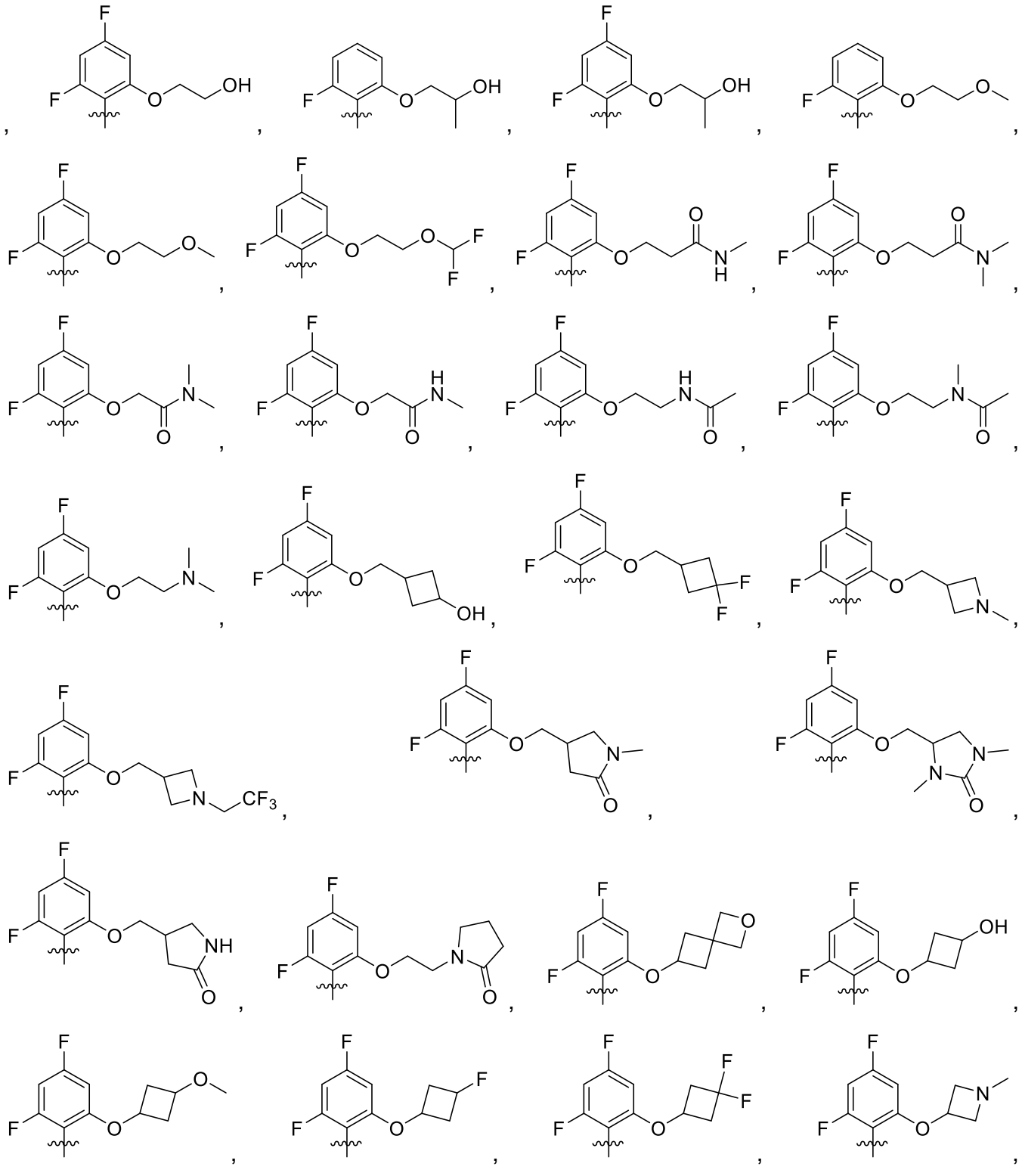

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y


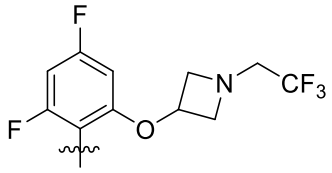
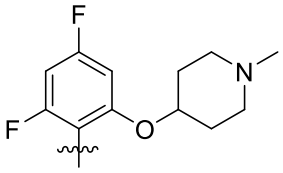
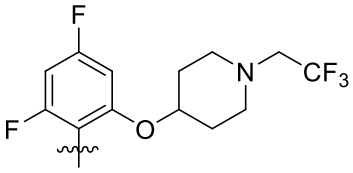
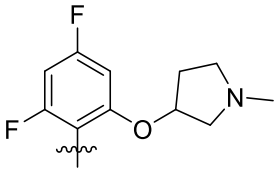
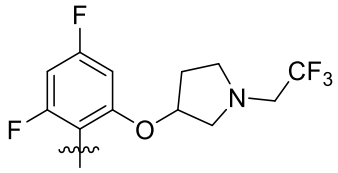
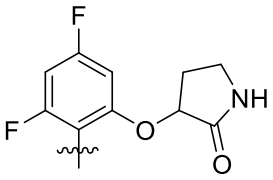
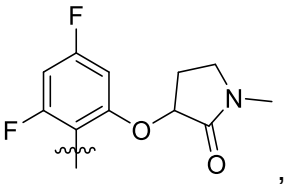
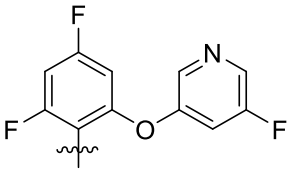
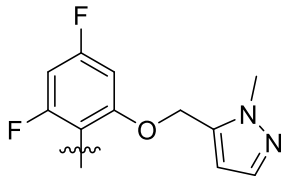
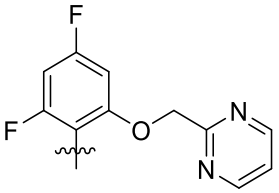
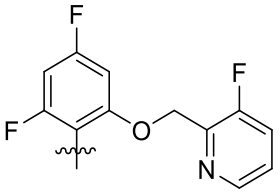
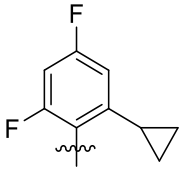
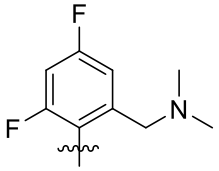
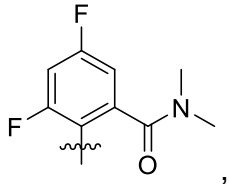
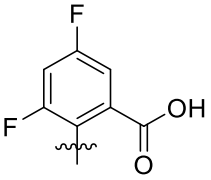
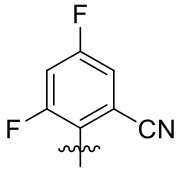
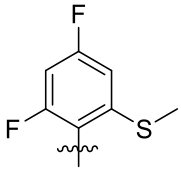
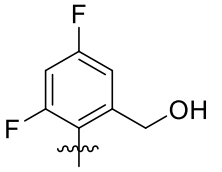
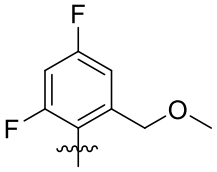
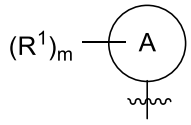
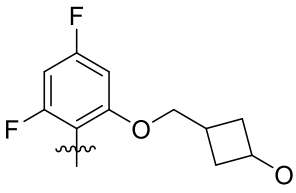
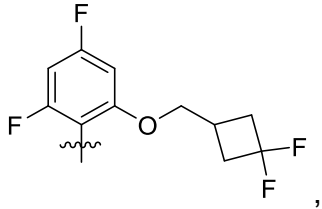
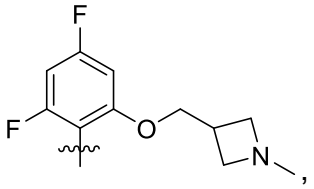
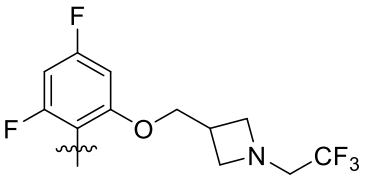
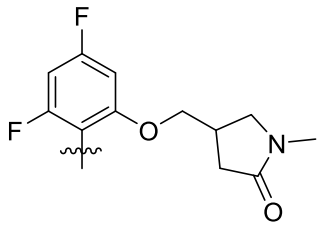
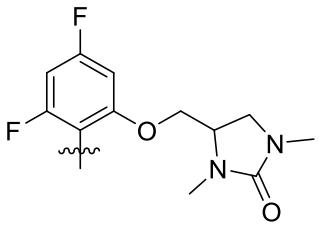
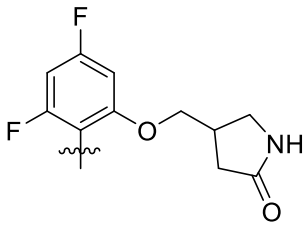
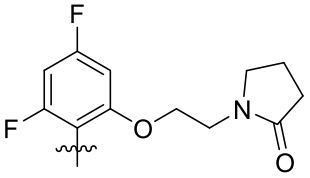
5

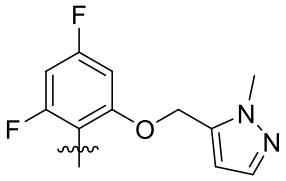
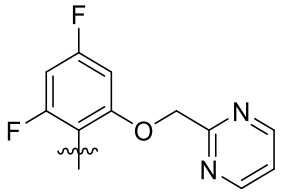
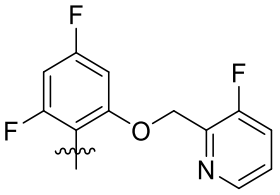
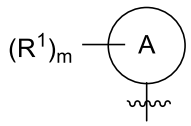
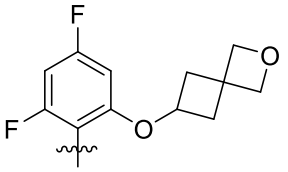
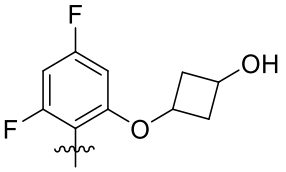
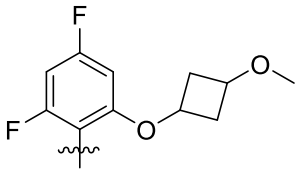
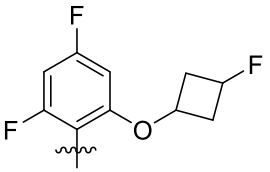
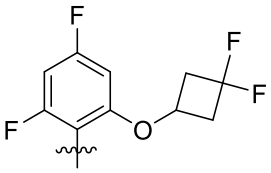
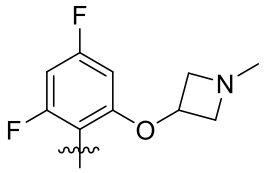
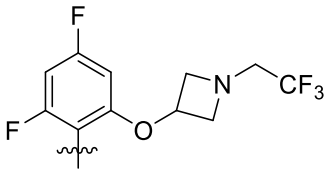
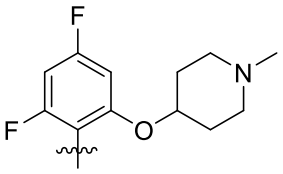
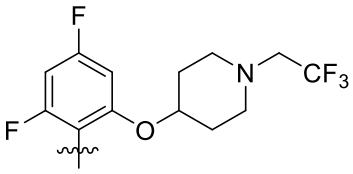
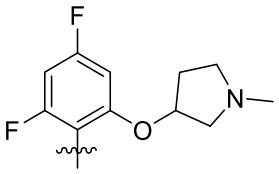
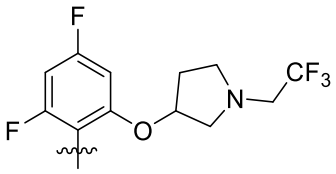
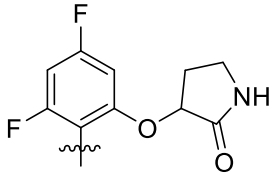
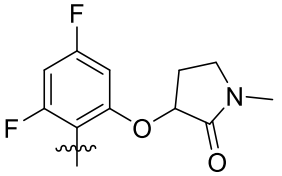
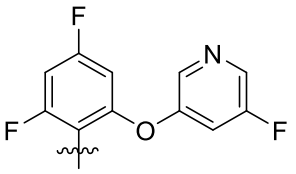
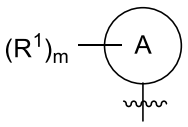
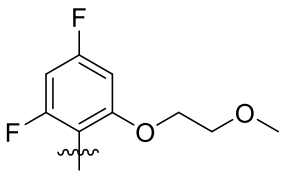
. En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

5


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas modalidades, un resto

se selecciona de:

,

,

,

,

,

,

,

,




,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

y

. En algunas modalidades, un resto

se selecciona de:

,

,

,

,

,

,

,

,

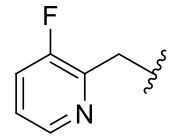
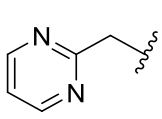
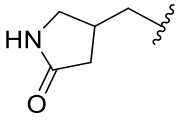
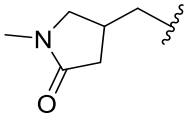
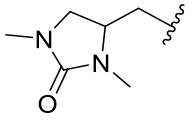
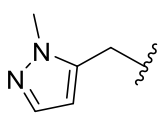
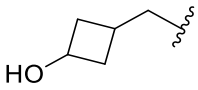
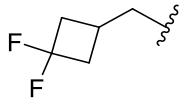
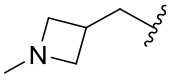
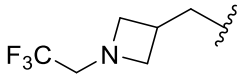
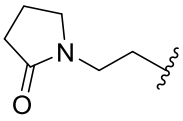

, 
y 
. En algunas modalidades, un resto 
se selecciona de: 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
, 
y 
. En algunas modalidades, un resto 
es 
.

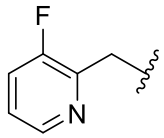
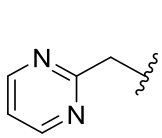
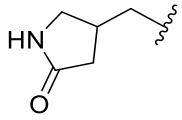
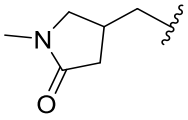
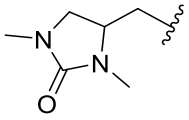
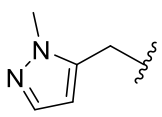
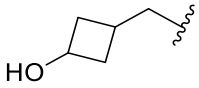
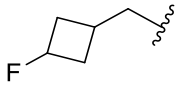
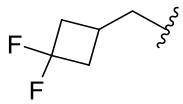
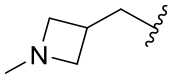
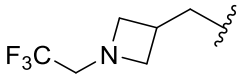
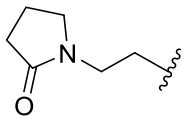
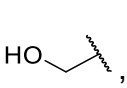
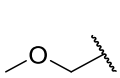
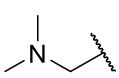
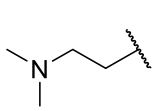
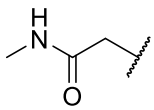
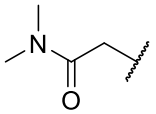
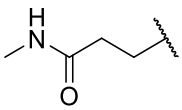
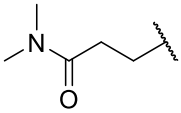
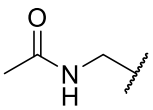
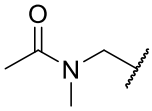
[000122] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1' e IF2', R^1 es $–OR^7$.

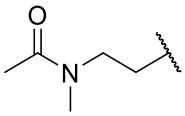
[000123] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2' e IF3', R^7 se selecciona entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido y –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre alquilo C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, R^7 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 es alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 es un alifático C_{1-6} sustituido con un grupo seleccionado entre $–(CH_2)_{0-}$

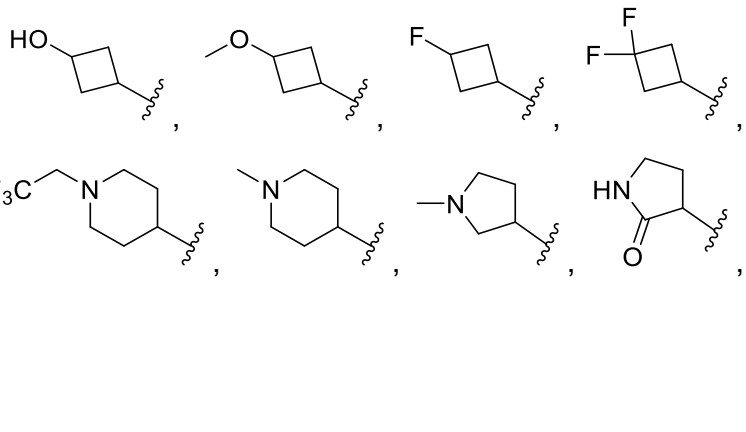
$_4$R°, –$(CH_2)_{0-4}$OR°, –$(CH_2)_{0-4}$N(R°)$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$N(R°)C(O)R°, -$(CH_2)_{0-4}$NHC(O)R°, –$(CH_2)_{0-4}$C(O)NHR° y –$(CH_2)_{0-4}$C(O)N(R°)$_2$. En algunas modalidades, cada R^7 es un alifático C_{1-6} sustituido con –R°, –OR°, –N(R°)$_2$, -N(R°)C(O)R°, -NHC(O)R°, –C(O)NHR° y –C(O)N(R°)$_2$. En algunas dichas modalidades, R° es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, R° se sustituye con halógeno, oxo, –$(CH_2)_{0-2}R^\bullet$, –(haloR$^\bullet$), –$(CH_2)_{0-2}$OH y –$(CH_2)_{0-2}OR^\bullet$. En algunas modalidades, R° se sustituye con halógeno, oxo, –R$^\bullet$, –(haloR$^\bullet$), –OH, y –OR$^\bullet$. En algunas modalidades, cada R$^\bullet$ es alifático C_{1-4}. En algunas modalidades, R$^\bullet$ es -CH_3 o -CH_2CH_3. En algunas modalidades, R° se sustituye con halógeno, oxo, -CH_3, -CH_2CF_3, -OH, y -OCH_3.

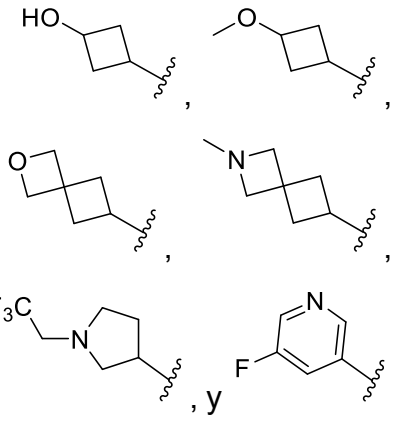
[000124] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2' e IF3', cada R^7 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^7 es un alquilo C_{1-6} sustituido con un grupo seleccionado entre –$(CH_2)_{0-4}$R°, –$(CH_2)_{0-4}$OR°, –$(CH_2)_{0-4}$N(R°)$_2$, -$(CH_2)_{0-4}$N(R°)C(O)R°, -$(CH_2)_{0-4}$NHC(O)R°, –$(CH_2)_{0-4}$C(O)NHR°, –$(CH_2)_{0-4}$C(O)N(R°)$_2$. En algunas modalidades, cada R^7 es un alquilo C_{1-6} sustituido con –R°, –OR°, –N(R°)$_2$, -N(R°)C(O)R°, -NHC(O)R°, –C(O)NHR° y –C(O)N(R°)$_2$. En algunas modalidades, cada R^7 es un alquilo C_{1-2} sustituido con –R°, –OR°, –N(R°)$_2$, -N(R°)C(O)R°, -NHC(O)R°, –C(O)NHR° y –C(O)N(R°)$_2$. En algunas modalidades, R° es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado de alifático C_{1-6}, un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo carbocíclico de 4 a 6 miembros. En algunas modalidades, R^7 es alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^7 es –(alquileno C_{1-4})OR. En algunas modalidades, R^7 es –(alquileno C_{1-4})NR_2. En algunas modalidades, R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y alifático C_{1-6} sustituido con un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido

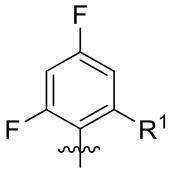
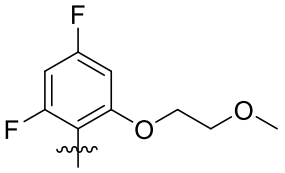
de 3 a 7 miembros En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre un anillo alifático C_{1-6}sustituido con un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre alifático C_{1-6}sustituido con un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, R^7 es un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre alifático C_{1-6}sustituido con un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y  .

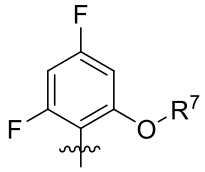
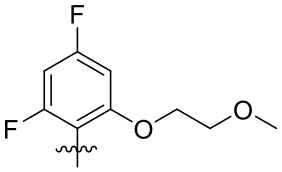
[000125] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2', and IF3', cada R^7 se selecciona independientemente entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  y



[000126] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2', and IF3', R^7 se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo opcionalmente sustituidos. En algunas modalidades, R^7 se selecciona entre un anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2', and IF3', R^7 se selecciona entre  .

[000127] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2', and IF3', cada R^7 se selecciona independientemente entre  .

[000128] En algunas modalidades, para un compuesto de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1' e IF2', un resto  es  .

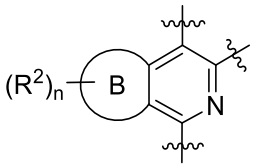
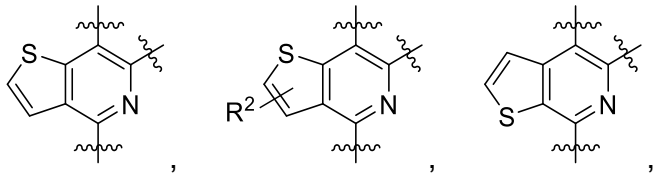
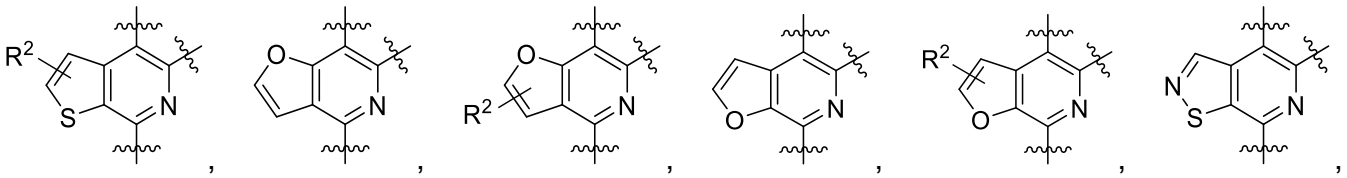
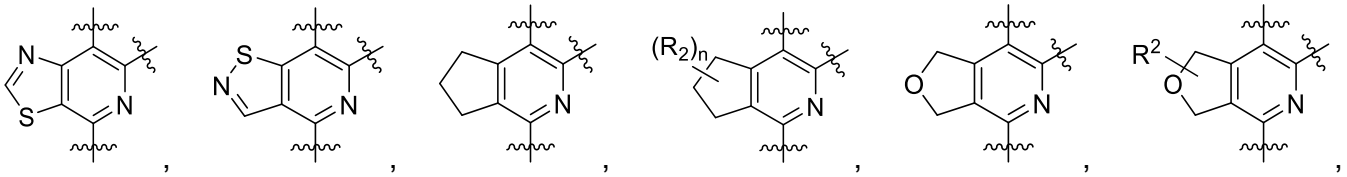
[000129] En algunas modalidades, para un compuesto de la Fórmula IF3', un resto  es  .

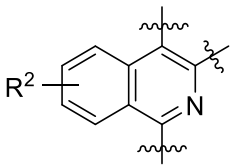
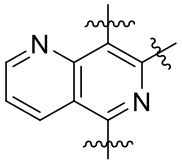
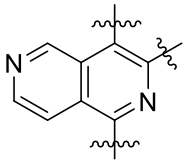
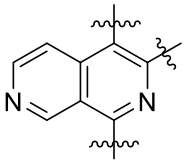
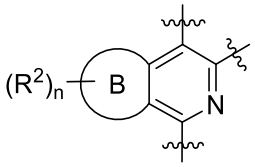
[000130] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en el presente, el Anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; y fenilo. En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en el presente, el Anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el Anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 miembros, y un anillo de fenilo. En algunas modalidades, el Anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo carbocíclico de 5 miembros. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo B se selecciona entre un tiofeno, un furano o un isotiazol. En algunas modalidades, el anillo B es un tiofeno. En algunas modalidades, el anillo B es un furano. En algunas modalidades, el anillo B es un isotiazol. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas

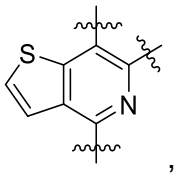
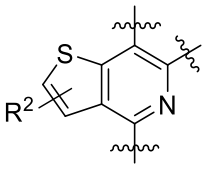
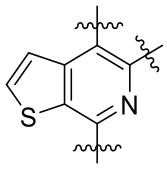
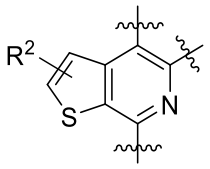
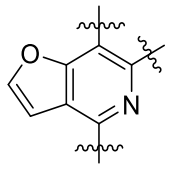
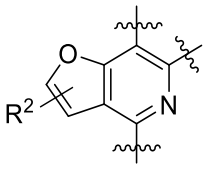
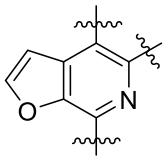
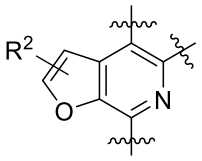
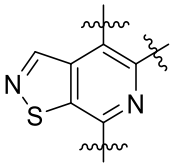
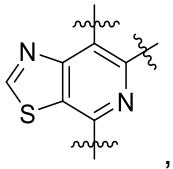
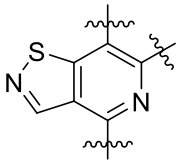
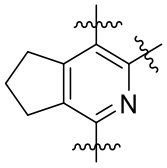
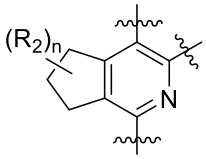
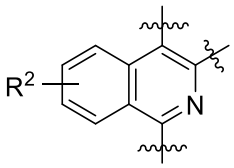
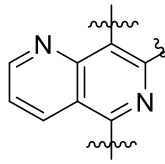
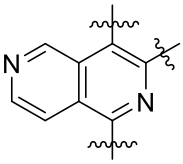
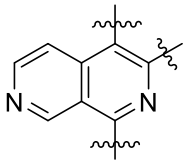
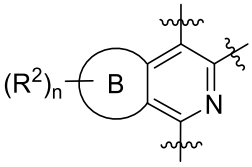
modalidades, el Anillo B es un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo B es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo cicloalquilo de 5 a 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 miembros (p. ej., ciclopentilo). En algunas modalidades, el anillo B es un anillo carbocíclico de 6 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo fenilo.

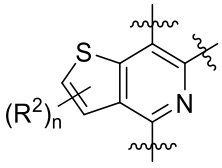
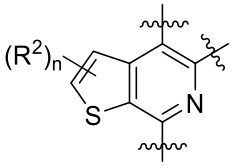
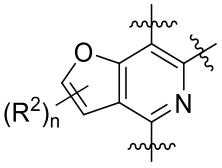
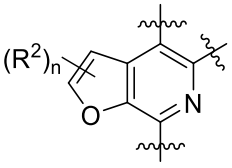
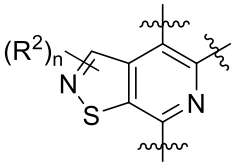
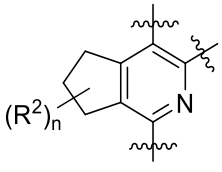
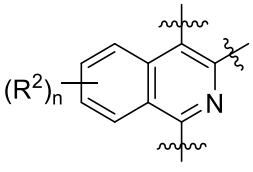
[000131] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en el presente, cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es halógeno (por ejemplo, flúor o cloro). En algunas modalidades, R^2 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^2 es alquilo C_{1-6} (p. ej., metilo).

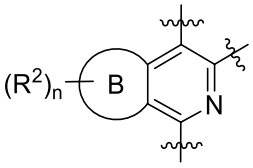
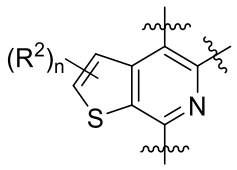
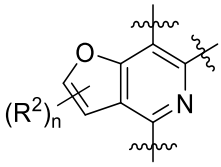
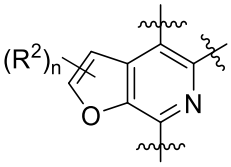
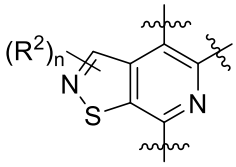
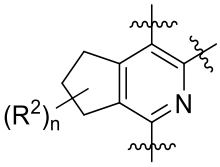
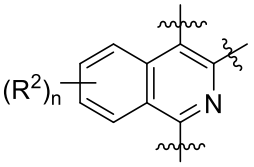
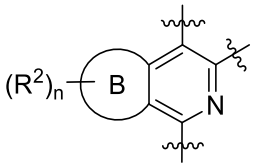
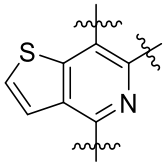
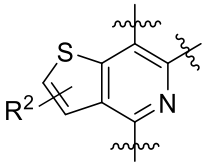
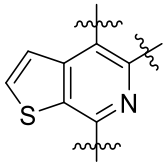
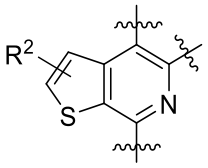
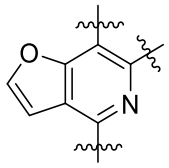
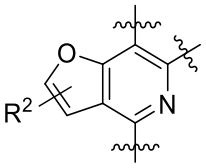
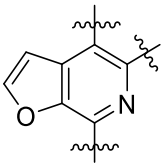
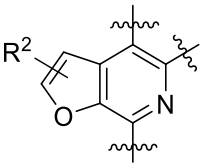
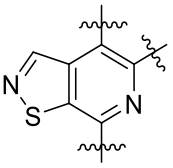
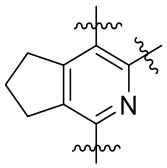
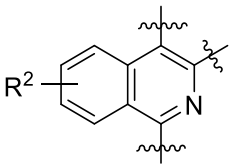
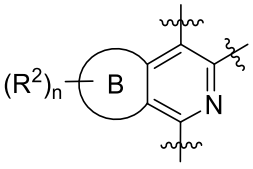
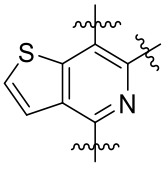
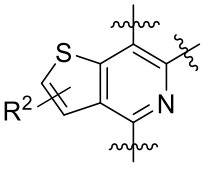
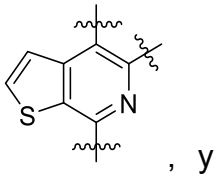
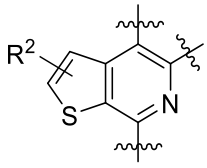
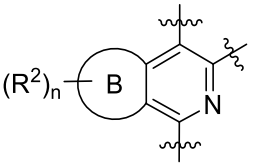
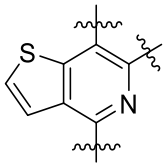
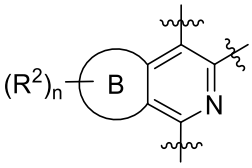
[000132] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en el presente, n es 0 o 1. En algunas modalidades, n es 1 o 2. En algunas modalidades, n es 0. En algunas modalidades, n es 1. En algunas modalidades, n es 2.

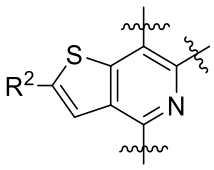
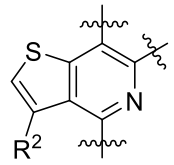
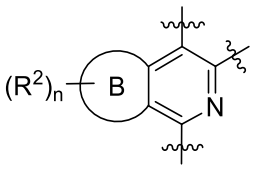
[000133] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un resto  se selecciona entre:   




y  . En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un resto  se selecciona entre:

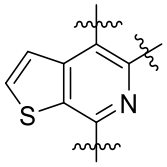
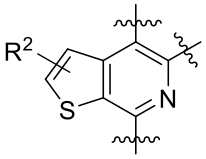
















y  . En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un resto  es







y  . En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en

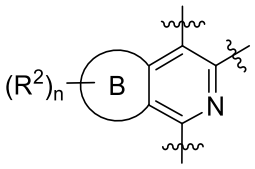
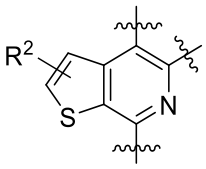
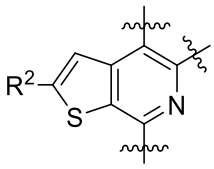
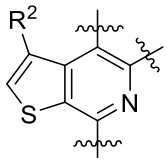
este documento, un resto  se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un resto  se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, un resto  se selecciona entre:  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, un resto es  . En algunas modalidades, un resto es  (p. ej.,

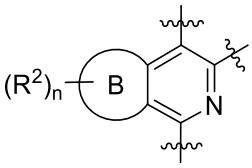
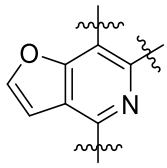
o). En algunas modalidades, un resto se selecciona entre

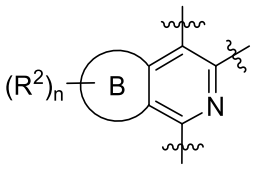
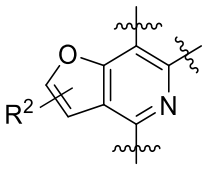
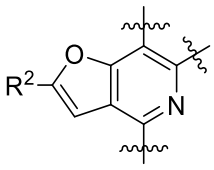
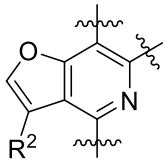
y . En algunas modalidades, un resto

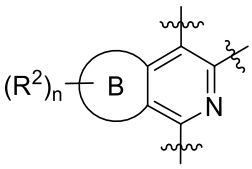
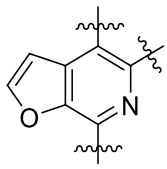
es (p. ej., o). En algunas

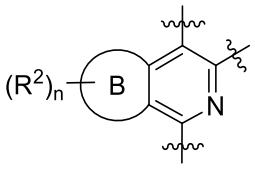
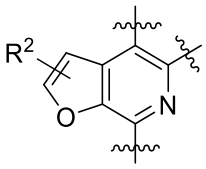
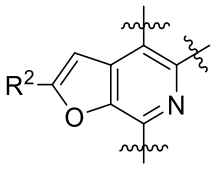
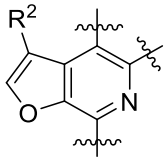
modalidades, un resto es . En algunas modalidades, un resto

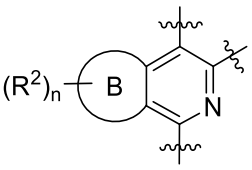
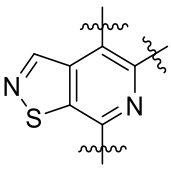
es (p. ej., o). En algunas

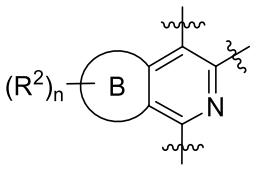
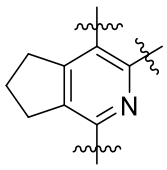
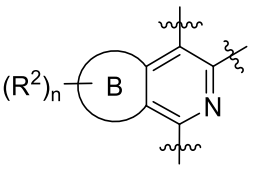
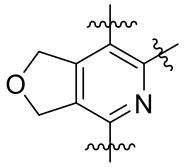
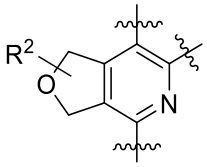
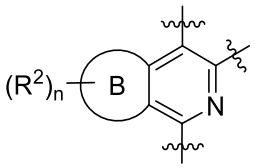
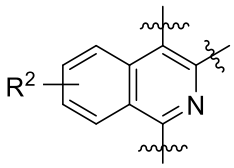
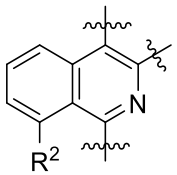
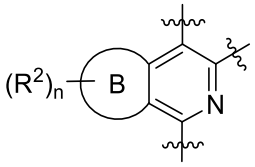
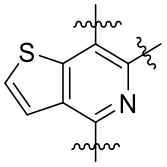
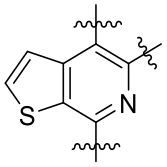
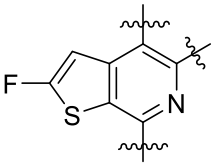
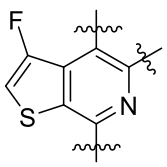
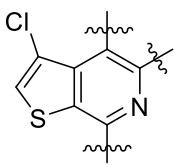
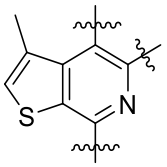
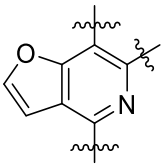
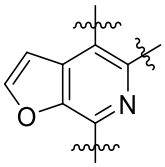
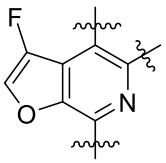
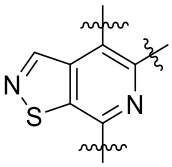
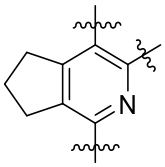
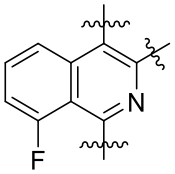
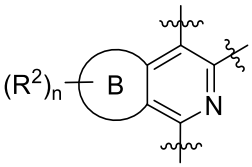
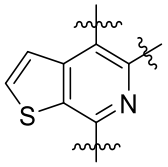
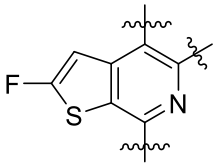
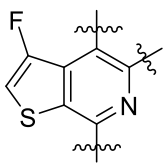
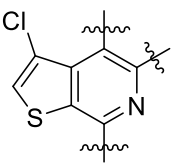
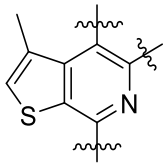
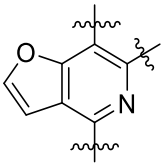
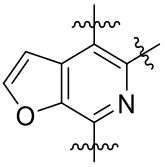
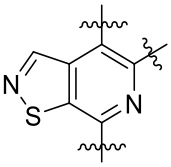
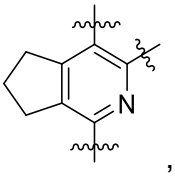
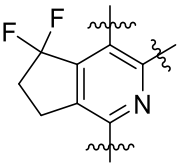
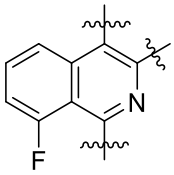
modalidades, un resto es . En algunas modalidades, un resto

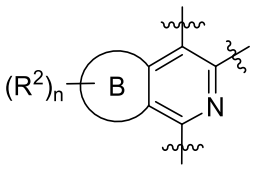
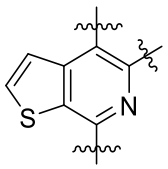
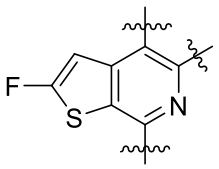
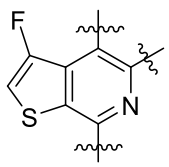
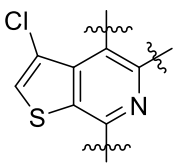
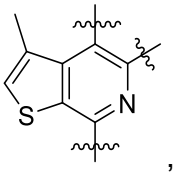
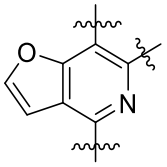
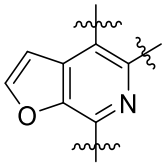
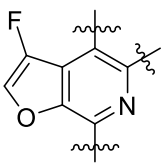
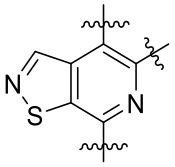
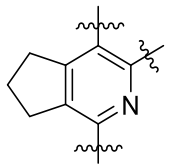
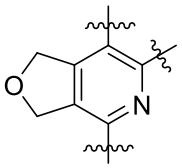
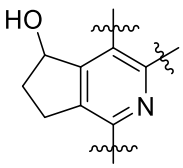
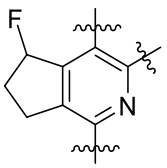
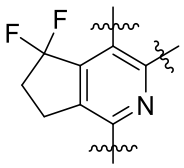
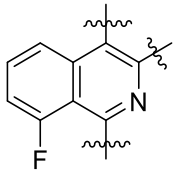





es (p. ej., o). En algunas

modalidades, un resto es . En algunas modalidades, un resto



es . En algunas modalidades, un resto  se selecciona entre  y  . En algunas modalidades, un resto  es  (p. ej., ). En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas

modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[000134] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a e IE1'-b, el anillo C se selecciona entre fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C se selecciona entre anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, el anillo C se selecciona entre fenilo, anillo arilo bicíclico de 9 a 10 miembros y anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el Anillo C se selecciona entre anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4

heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000135] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es fenilo.

[000136] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo arilo bicíclico de 9 a 10 miembros. En algunas modalidades, el anillo B es un anillo carbocíclico de 9 miembros (p. ej., un indano). En algunas modalidades, el anillo B es un anillo carbocíclico de 10 miembros.

[000137] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo

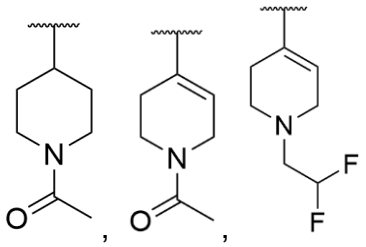
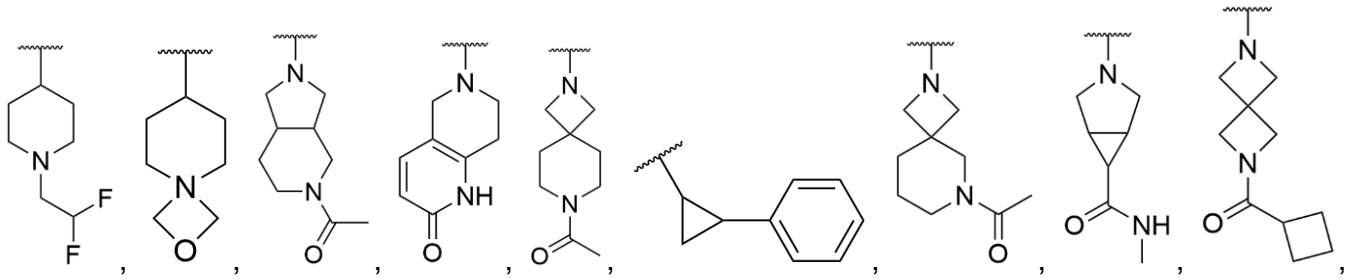
heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un pirazolilo. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un piridinilo.

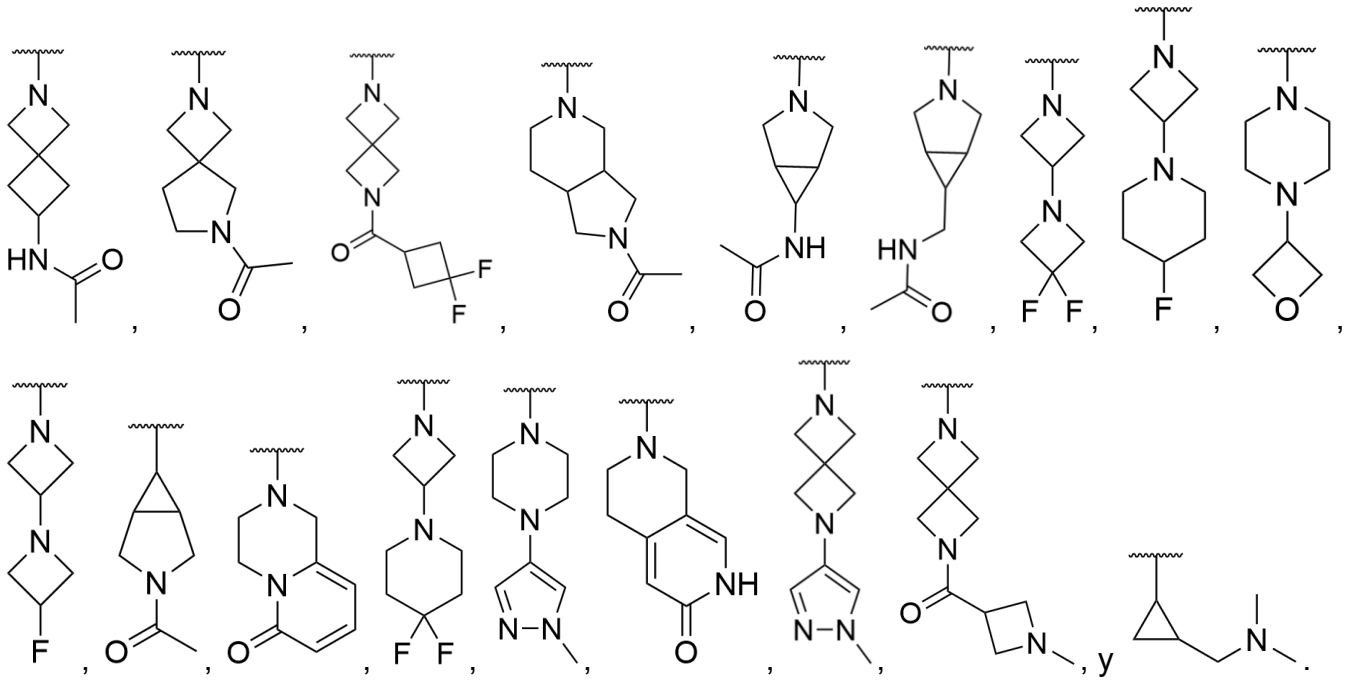
[000138] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un indolilo, indazolilo, benzimidazolilo, pirrolo[2,3-b]piridinilo, pirrolo[2,3-c]piridinilo, pirrolo[3,2-b]piridinilo, pirrolo[3,2-c]piridinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo o imidazo[4,5-b]piridinilo. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000139] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros.

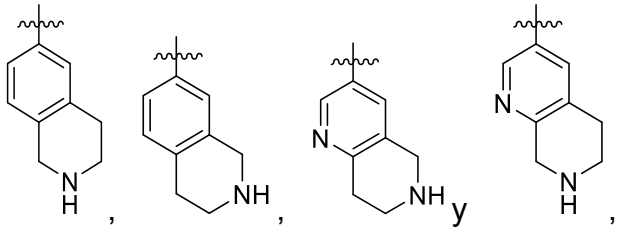
En algunas modalidades, el anillo B es un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo C es un ciclopropilo.

[000140] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo azetidinilo. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo piperazinilo. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterocíclico de 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

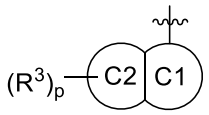
[000141] En algunas modalidades, el Anillo C se selecciona de  , 



[000142] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico bicíclico fusionado de 6 a 11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, un anillo heterocíclico fusionado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico, en donde el punto de unión al resto de la molécula está en cualquiera de los anillos). En algunas modalidades, el anillo C es un anillo heterocíclico bicíclico espirocíclico de 6 a 11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, un anillo heterocíclico espirofusionado a un anillo cicloalquilo o heterocíclico, en donde el punto de unión al resultado de la molécula está en cualquiera de los anillos). En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterociclilo bicíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterociclilo de 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterociclilo de 8 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterociclilo de 9 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterociclilo de 10 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C se selecciona entre:  , cualquiera de los cuales está sustituido con grupos p R^3. En algunas modalidades, el Anillo C es un anillo heterociclilo de 11 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C es un anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heterociclilo policíclicos de 12 a 13 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, que comprende dos o más anillos fusionados y/o puenteados. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heterociclilo de 12 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo A es un anillo heterociclilo de 13 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000143] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, el Anillo C sustituido con grupos p R^3 es 

, en donde:

el anillo C1 está fusionado al anillo C2;

El anillo C1 se selecciona de fenilo; anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y

El anillo C2 se selecciona de fenilo; anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000144] En algunas dichas modalidades, el Anillo C1 es un fenilo, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados

independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros o anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000145] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IA, IA', IB1 e IB1', el anillo C1 se selecciona entre fenilo y un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el Anillo C1 se selecciona de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 se selecciona de fenilo y anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 se selecciona entre un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C1 es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolilo o imidazolilo). En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piridinilo). En algunas modalidades, el anillo C1 es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo C1 es un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo C1 es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo C1 es un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros (p. ej., un ciclopropilo). En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5

miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolidinilo). En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piperidinilo o un piperazinilo).

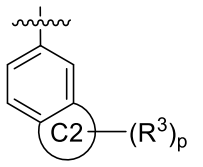
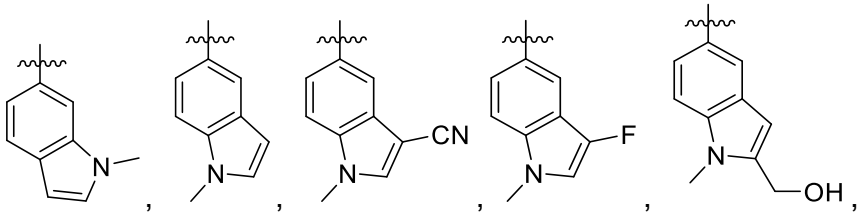
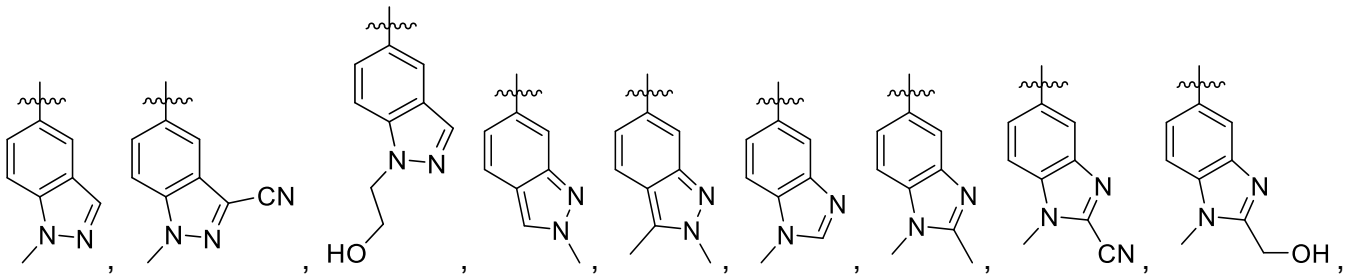
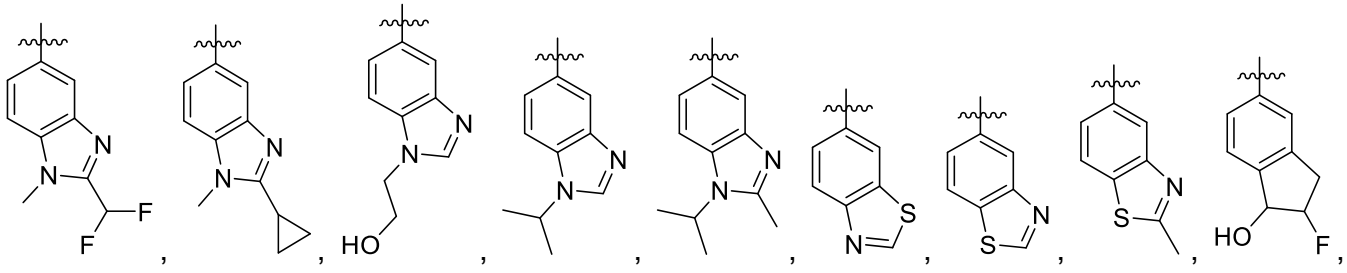
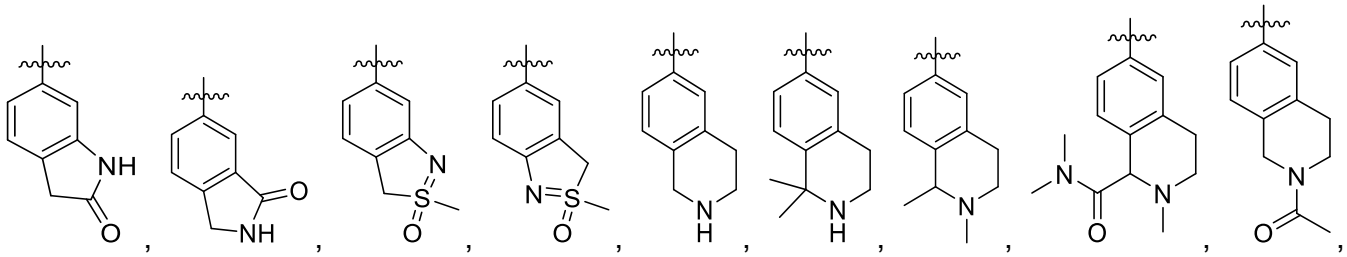
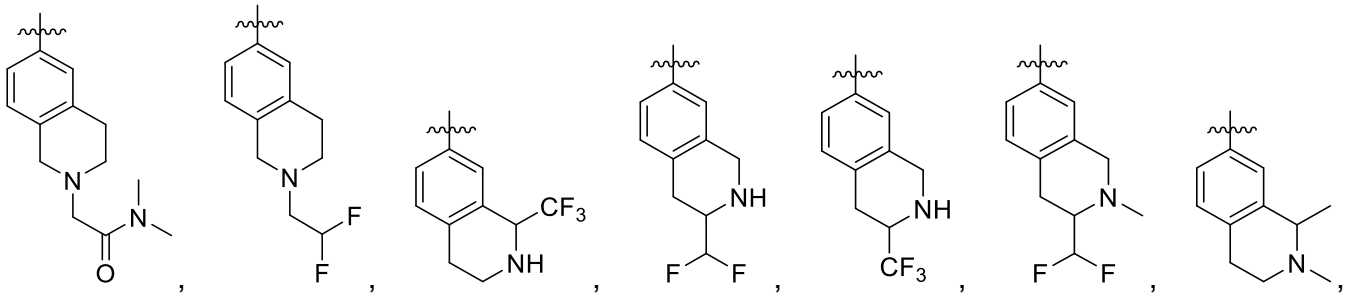
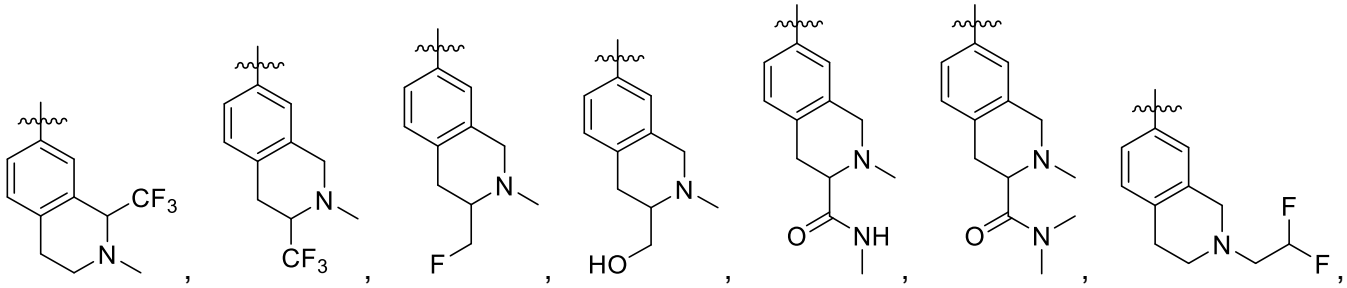
[000146] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IA, IA', IB1, IB1', IF', IF1', IF2' e IF3' el anillo C2 se selecciona entre fenilo y un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el Anillo C2 se selecciona de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, En algunas modalidades, el Anillo C2 se selecciona de fenilo y anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C2 se selecciona entre un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, el anillo C2 es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolilo, pirazolilo o imidazolilo). En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piridinilo o piridonilo). En algunas modalidades, el anillo C2 es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo C2 es un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo C2 es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo C2 es un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros (p. ej., un ciclopropilo o ciclopentilo). En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado

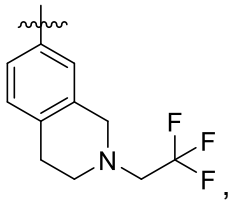
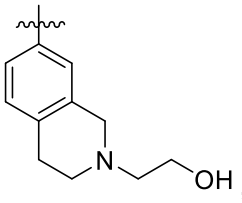
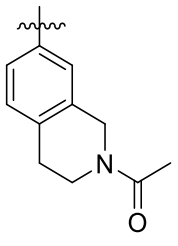
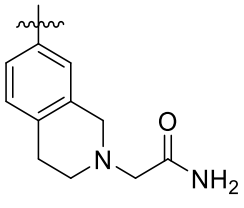
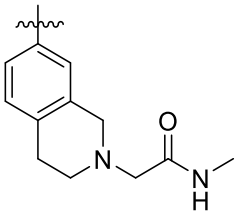
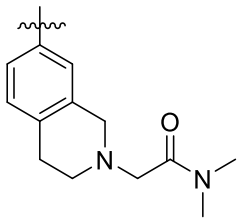
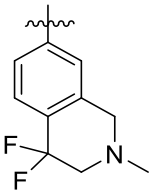
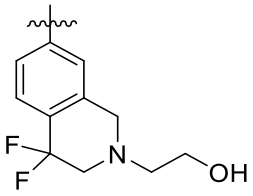
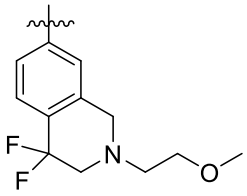
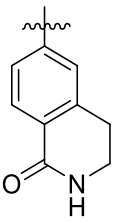
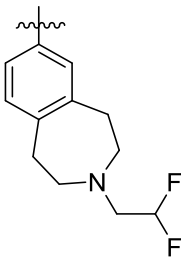
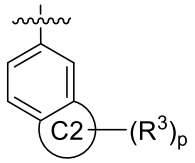
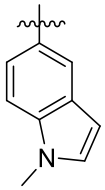
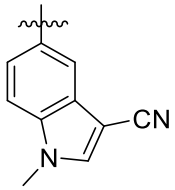
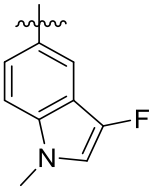
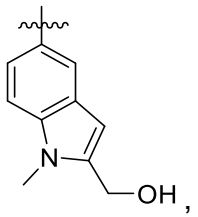
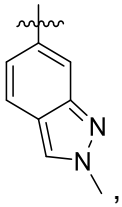
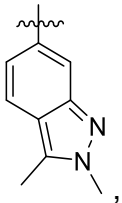
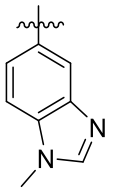
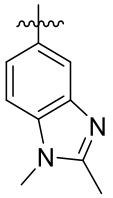
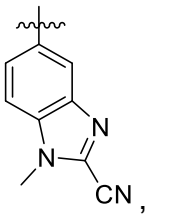
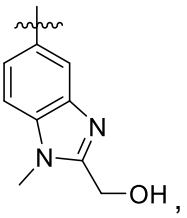
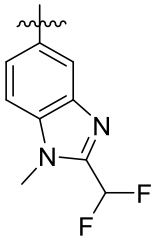
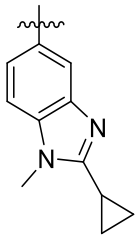
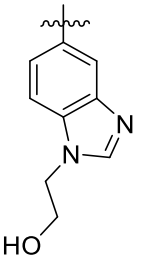
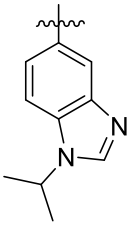
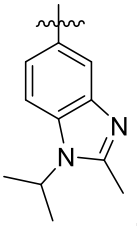
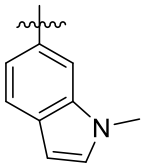
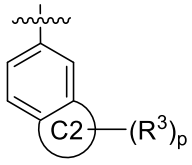
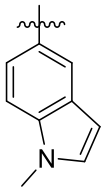
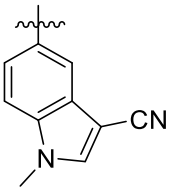
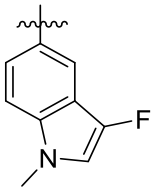
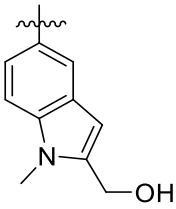
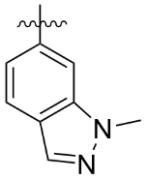
independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolidinilo). En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piperidinilo o un piperazinilo). En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heterocíclico de 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un azepanilo).

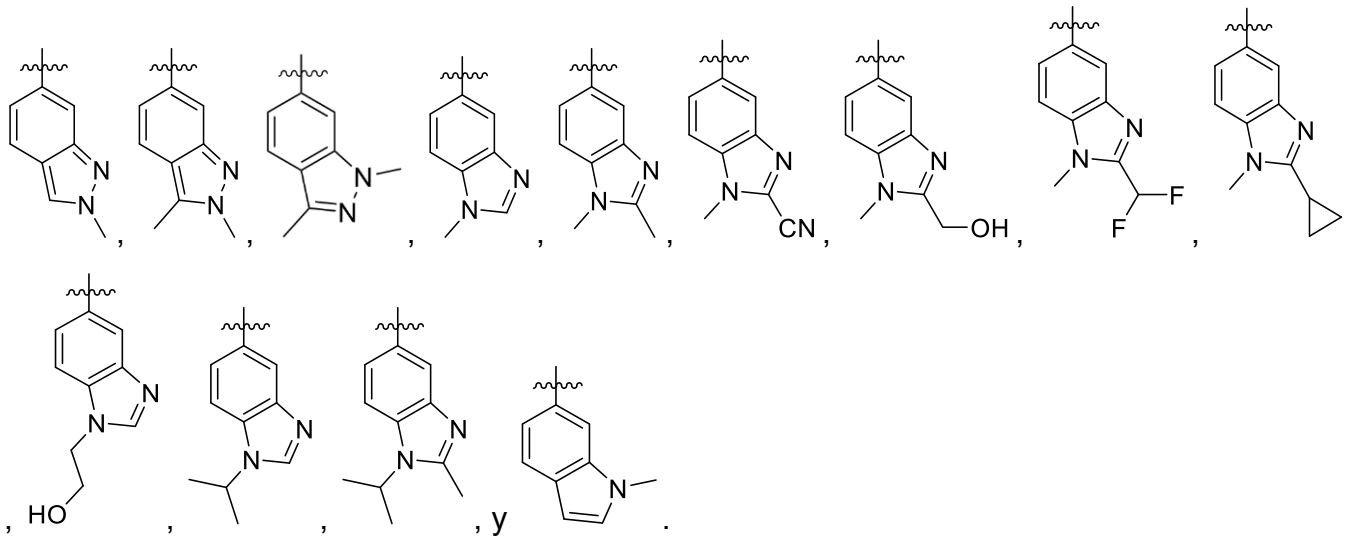
[000147] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IA, IA', IB1 e IB1', el Anillo C1 es un fenilo, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000148] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2', e IF3', el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo C2 es un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo C2 es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros.

[000149] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IF', IF1', IF2', e IF3', un resto


se selecciona de: 






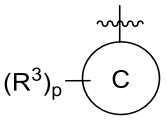
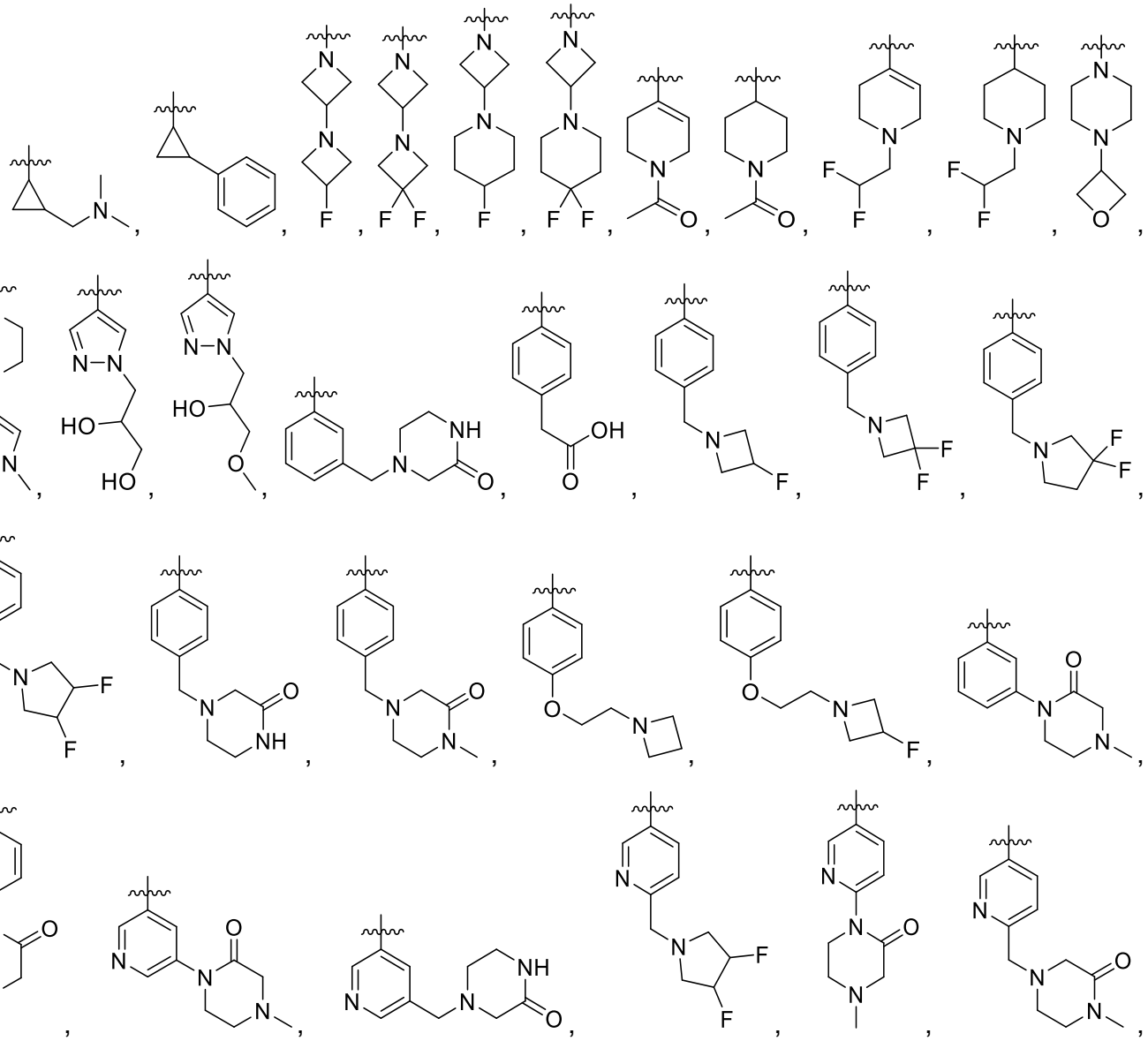
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  . En algunas modalidades,  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades,  se selecciona entre  ,  ,  ,  ,  ,

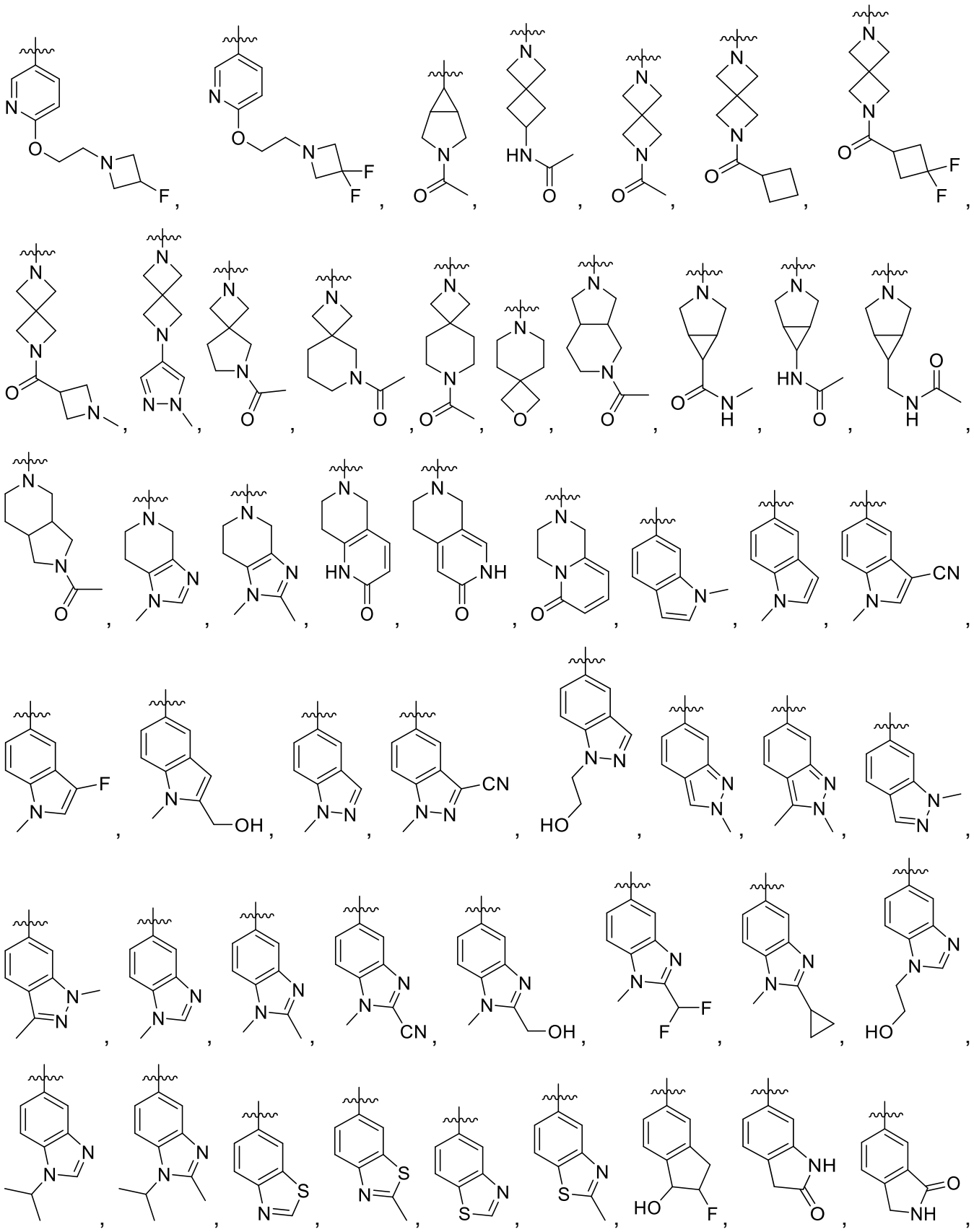


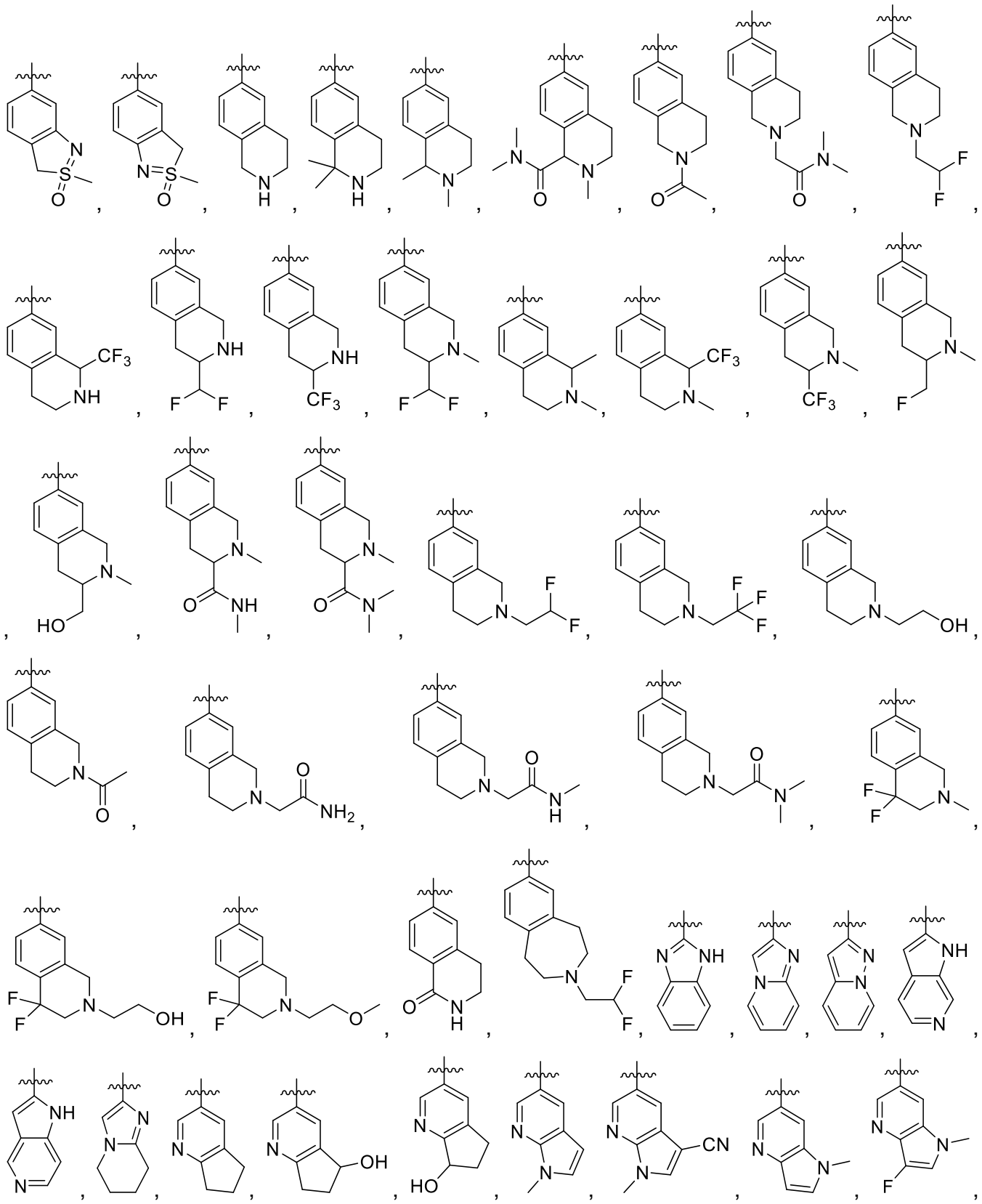
[000150] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, IE1'-b, IF', IF1', IF2', and IF3', cada R^3 se selecciona independientemente de oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, -C(O)N$(R)_2$, -$(CH_2)_x$C(O)OR, -$(CH_2)_x$C(O)N$(R)_2$, -$(CH_2)_x$N(R)C(O)R, -$(CH_2)_x$Cy, -O$(CH_2)_x$Cy, -C(O)Cy, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido, y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. cada R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, -$(CH_2)_x$C(O)OR, -$(CH_2)_x$C(O)N$(R)_2$, -$(CH_2)_x$N(R)C(O)R, -$(CH_2)_x$Cy, -O$(CH_2)_x$Cy, -C(O)Cy, y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, -$(CH_2)_x$C(O)OR, -$(CH_2)_x$C(O)N$(R)_2$, -$(CH_2)_x$N(R)C(O)R, -$(CH_2)_x$Cy, -O$(CH_2)_x$Cy, -C(O)Cy, y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}. En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, -C(O)N$(R)_2$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}). En algunas modalidades, cada R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, -C(O)N$(R)_2$ y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, un R^3 es oxo. En algunas modalidades, un R^3 es halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas modalidades, un R^3 es -CN. En algunas modalidades, un R^3 es -OR (p. ej., -OH). En algunas modalidades, R^3 es –C(O)R. En algunas modalidades, R^3 es –C(O)(alquilo C_{1-6}) (p. ej., -

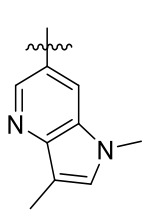
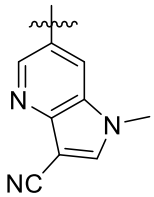
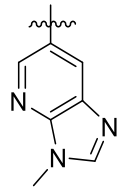
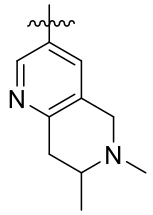
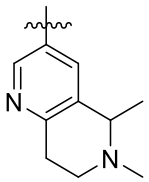
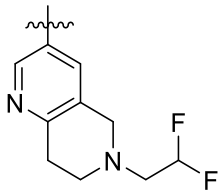
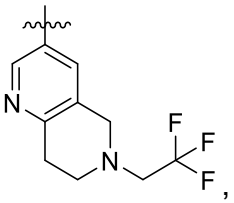
$C(O)CH_3$). En algunas modalidades, un R^3 es $-(CH_2)_xC(O)OR$, tal como $–CH_2C(O)OR$. En algunas modalidades, un R^3 es $-(CH_2)_xC(O)OH$, (p. ej.,$–CH_2C(O)OH$). En algunas modalidades, un R^3 es $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$ (p. ej., $-CH_2C(O)N(R)_2$ o $–C(O)N(R)_2$). En algunas modalidades, un R^3 es $–(CH_2)_xC(O)NH$(alquilo C_{1-6}) (p. ej., $-CH_2C(O)NHCH_3$ o $–C(O)NHCH_3$). En algunas modalidades, un R^3 es $–(CH_2)_xC(O)N$(alquilo $C_{1-6})_2$ (p. ej., $–CH_2C(O)N(CH_3)_2$ o $–C(O)N(CH_3)_2$). En algunas modalidades, un R^3 es $-(CH_2)_xN(R)C(O)R$, tal como $-CH_2N(R)C(O)R$. En algunas modalidades, un R^3 es $-(CH_2)_xN(H)C(O)$(alquilo C_{1-6}) (p. ej., $-N(H)C(O)CH_3$ o $-CH_2N(H)C(O)CH_3$). En algunas modalidades, un R^3 es $–(CH_2)_xCy$ (por ejemplo, fenilo, $-(CH_2)_x$ azetidinilo, $-(CH_2)_x$ pirolidinilo, $-(CH_2)_x$ piperidinilo, oxetanilo o pirazolilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 instancias de R^8). En algunas modalidades, un R^3 es $-O(CH_2)_xCy$, tal como $–O(CH_2)_2Cy$. En algunas modalidades, un R^3 es $–O(CH_2)_2Cy$, en donde Cy es un azetidinilo sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un R^3 es $-C(O)Cy$ (p. ej., $-C(O)Cy$, en donde Cy es un ciclobutilo o azetidinilo, cualquiera de los cuales está sustituido con 0-3 instancias de R^8). En algunas modalidades, un R^3 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}). En algunas modalidades, un R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}). En algunas modalidades, un R^3 es alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos (por ejemplo, flúor), -OH, -O(alquilo C_{1-6}) (por ejemplo, $-OCH_3$) o -N(alquilo $C_{1-6})_2$ (por ejemplo, $-N(CH_3)_2$). En algunas modalidades, un R^3 se selecciona entre $–CH_3$, $-CH_2F$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $–CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CHF_2$, $-CH_2CF_3$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $–CH_2CH(OH)CH_2OH$, y $–CH_2CH(OH)CH_2OCH_3$.

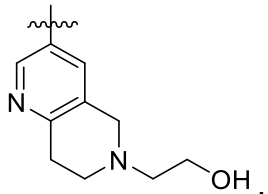
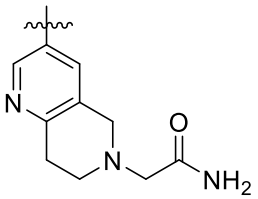
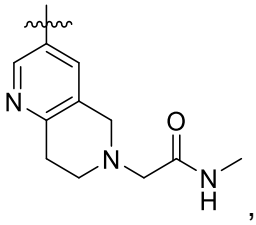
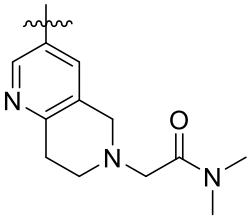
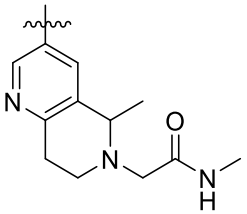
[000151] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, IE1'-b, IF', IF1', IF2', e IF3', p es 0, 1, o 2. En algunas modalidades, p es 1, 2 o 3. En algunas modalidades, p es 0 o 1. En algunas modalidades, p es 1 o 2. En algunas modalidades, p es 2 o 3. En algunas modalidades, p es 0. En algunas modalidades, p es 1. En algunas modalidades, p es 2. En algunas modalidades, p es 3.

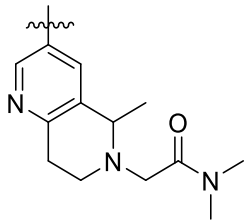
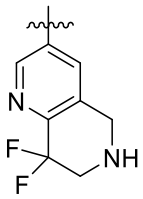
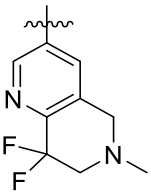
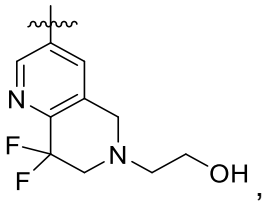
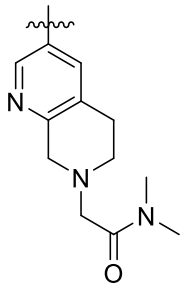
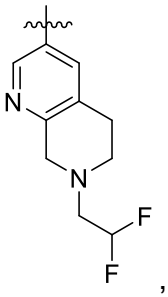
En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IB, IB', IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC2, IC2', IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC2'-a, IC2'-b, IC2'-c, IC2'-d, IC2'-e, IC2'-f, IC2'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, IC4, IC4', ID, ID', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-b, IE1'-a, e IE1'-b, un resto  se selecciona de: 

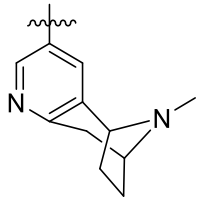
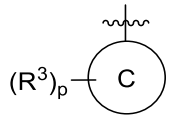
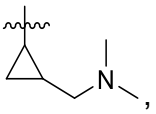


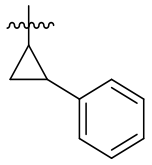
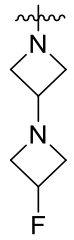
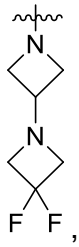
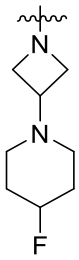
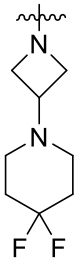
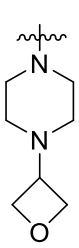
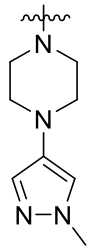
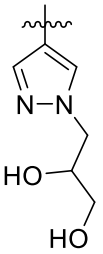
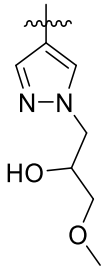
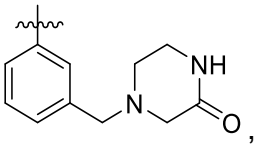


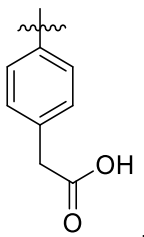
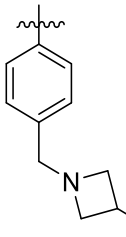
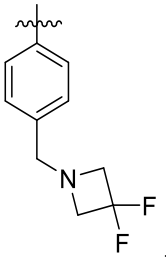
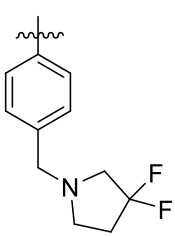
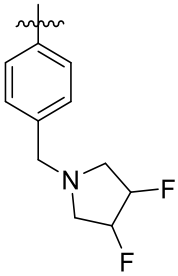
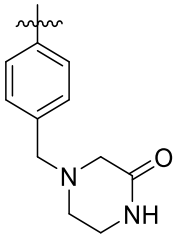
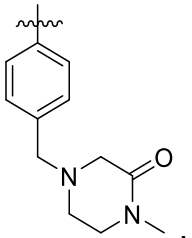
 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

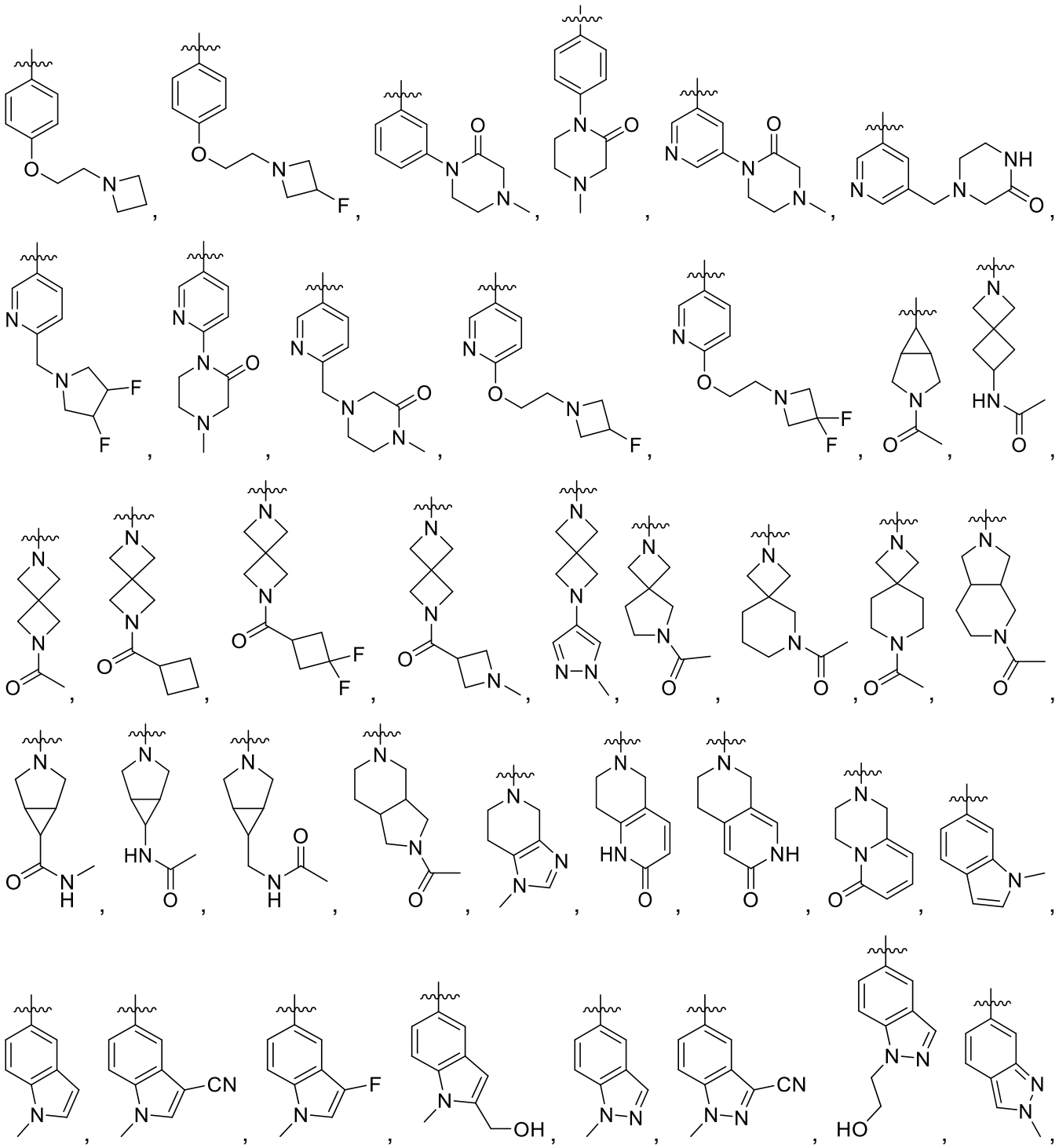
 ,  ,  ,  ,  ,

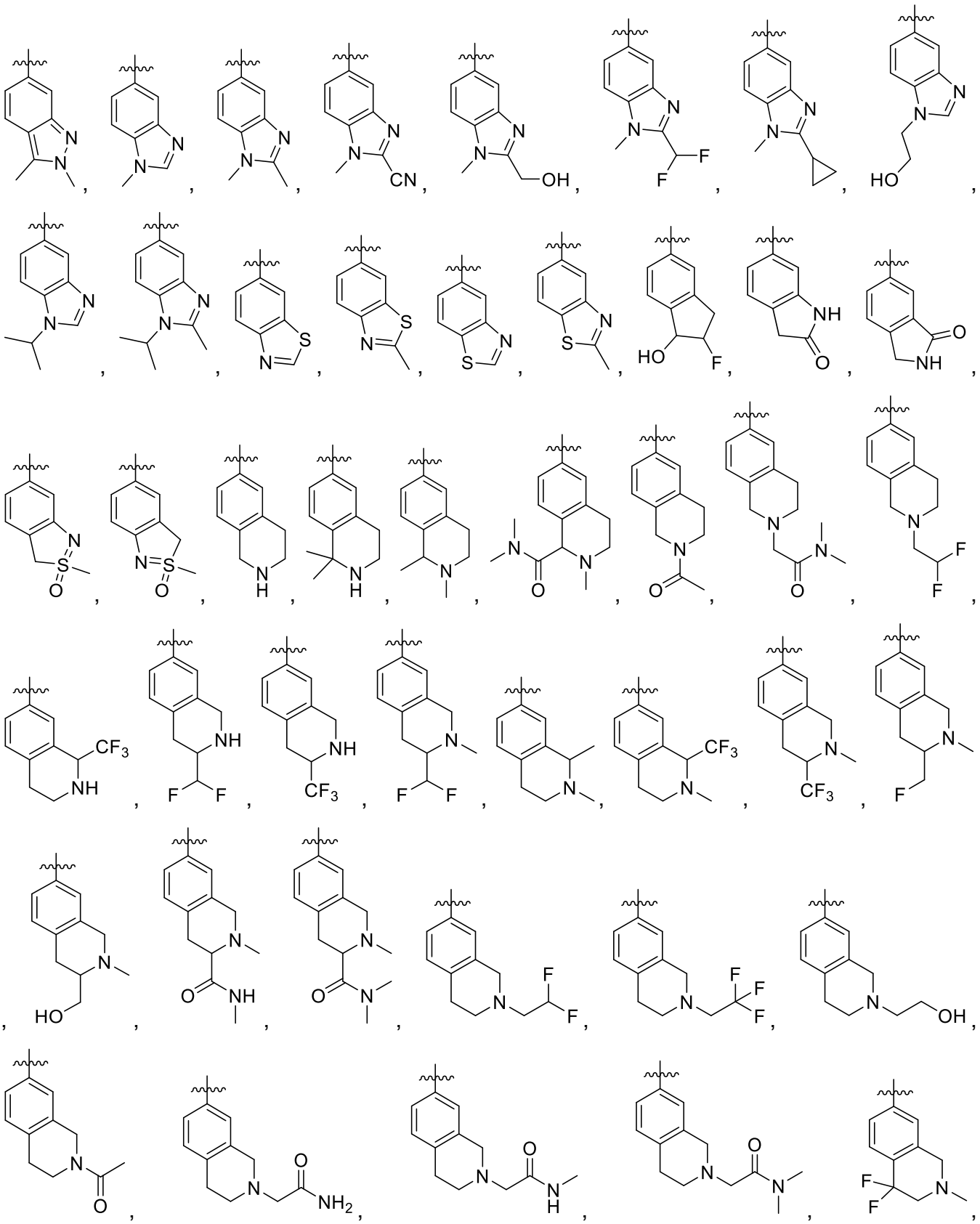
 ,  ,  ,  ,  ,  , y

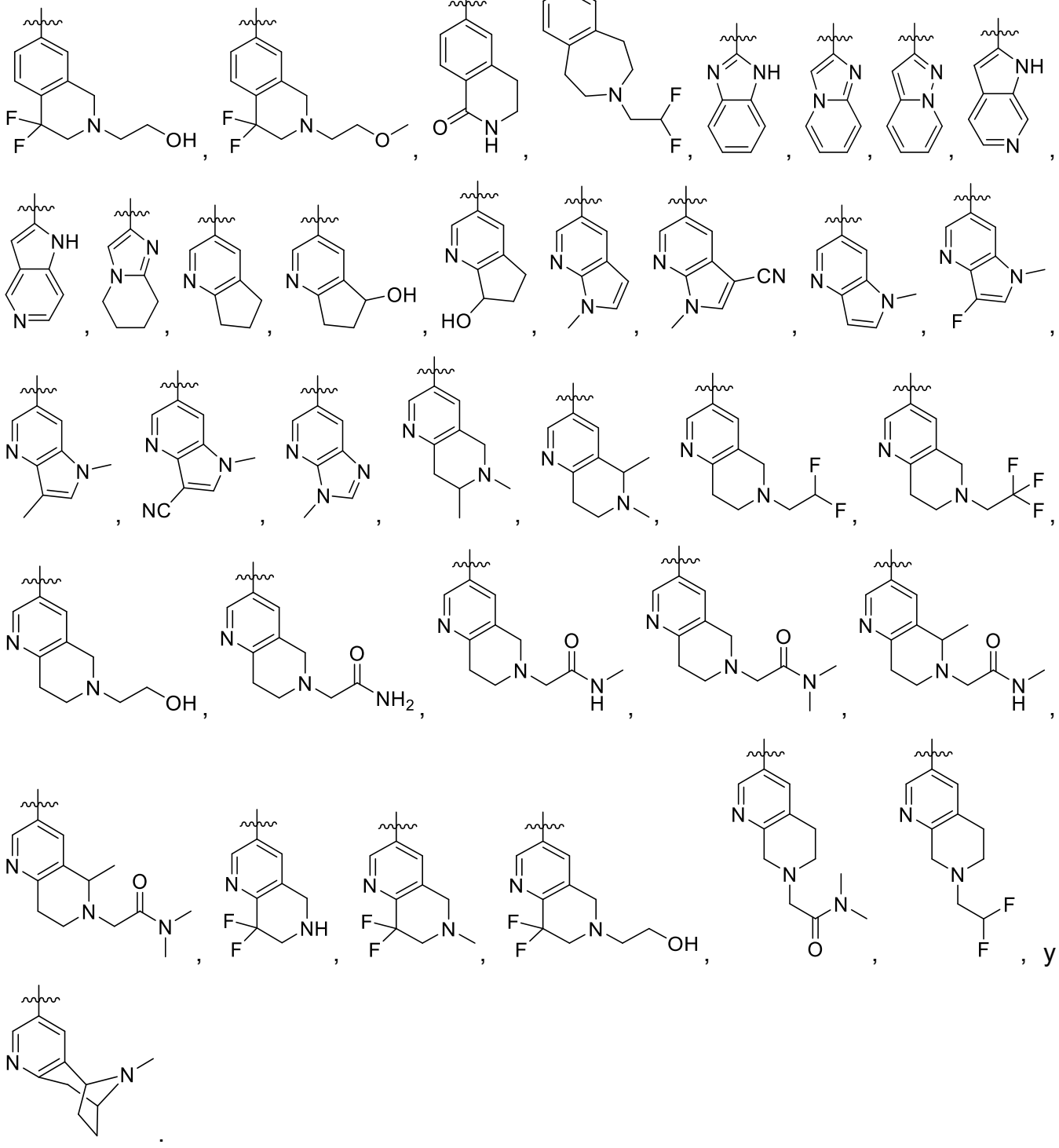
 . En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,

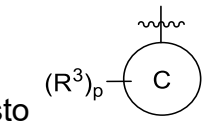
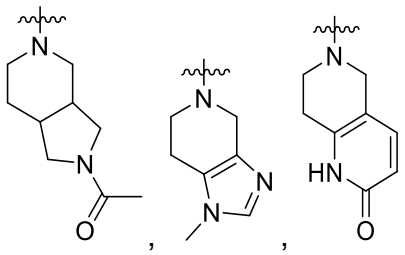
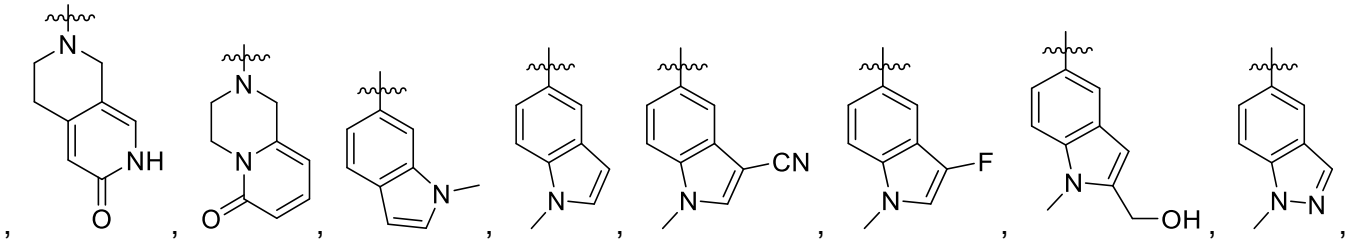
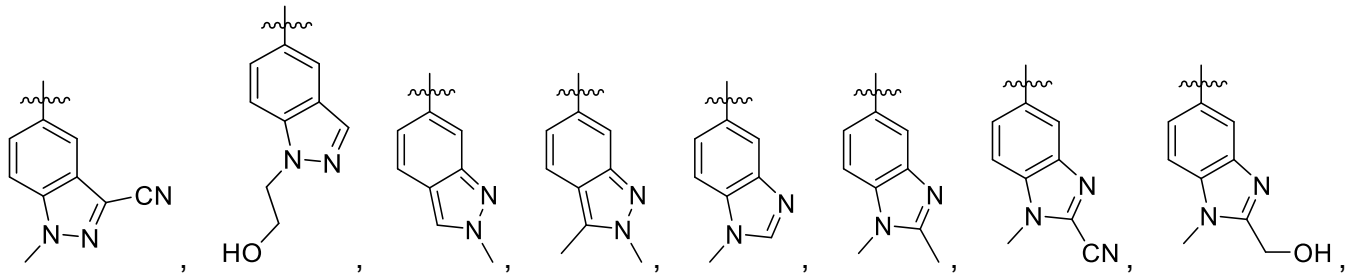
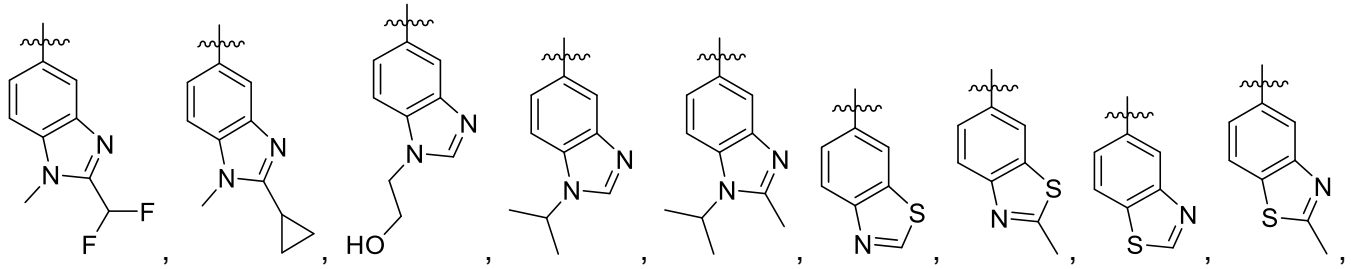
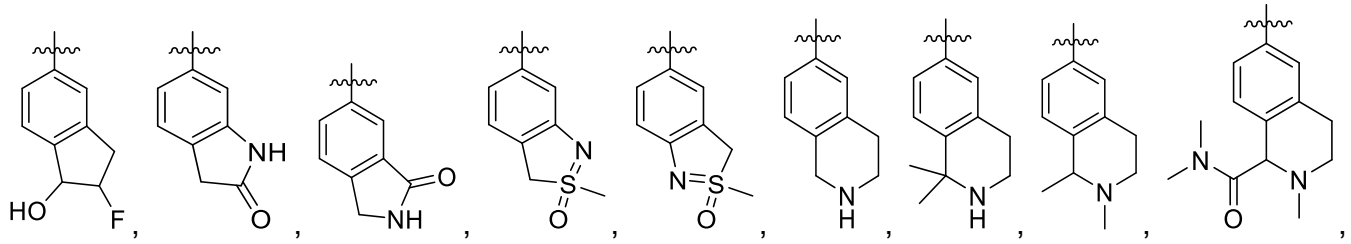
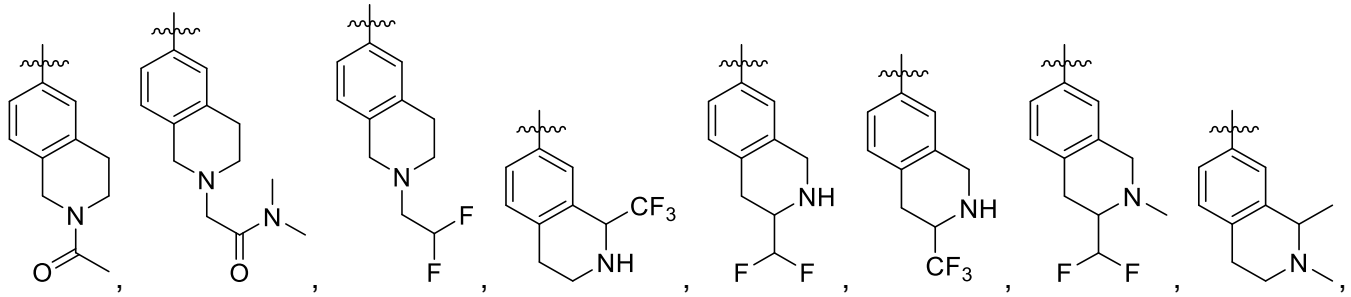


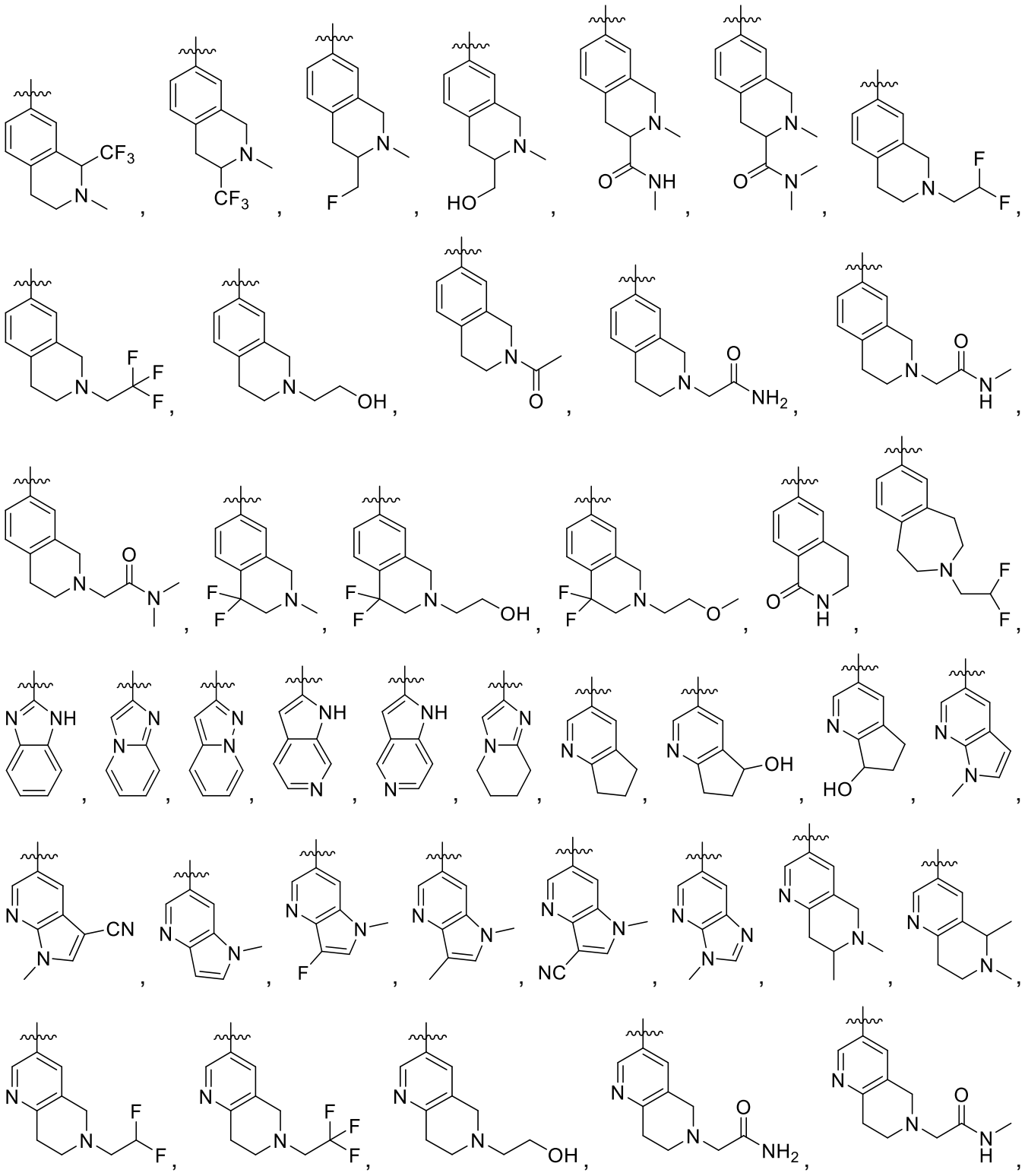


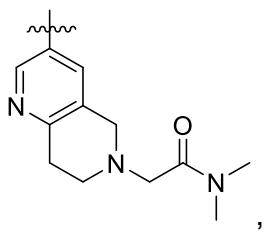
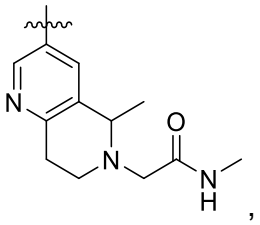
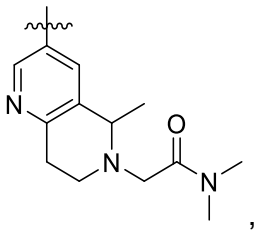
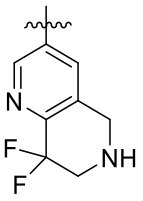
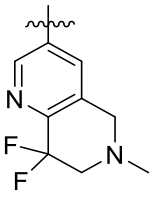
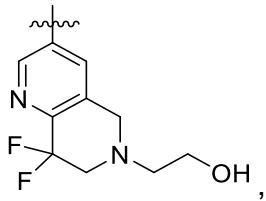
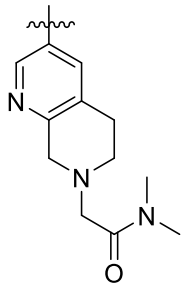
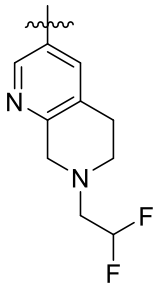
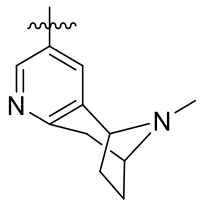
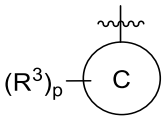
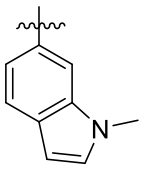
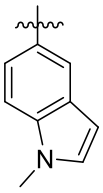
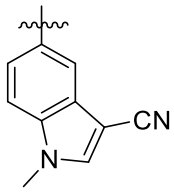
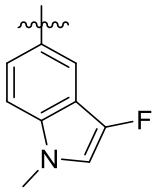
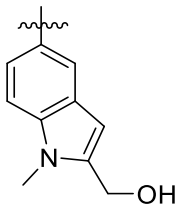
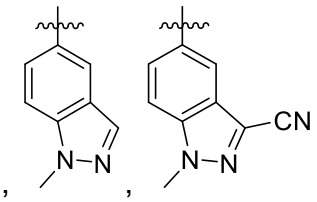
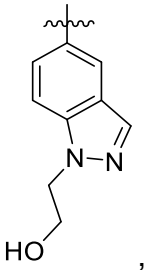
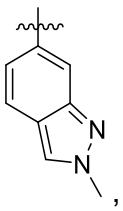
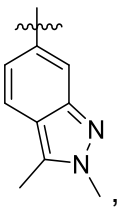
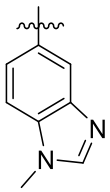
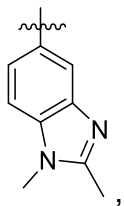
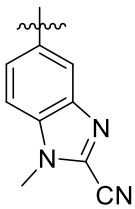
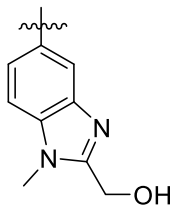
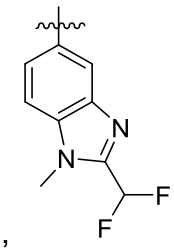
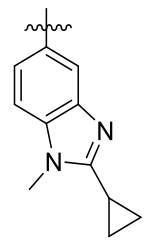
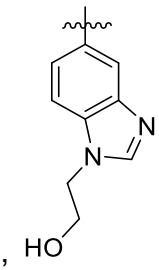
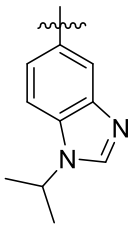
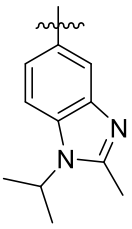
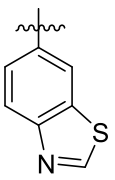
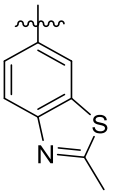
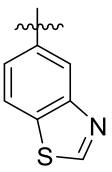
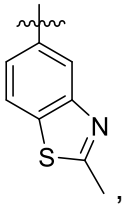
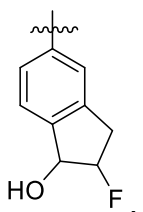
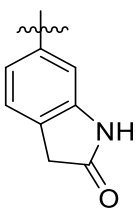
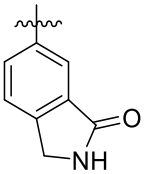
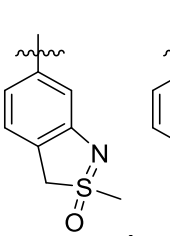
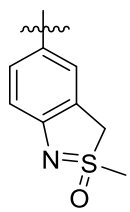
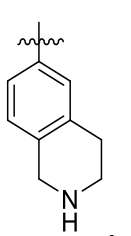
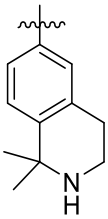
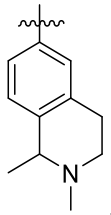
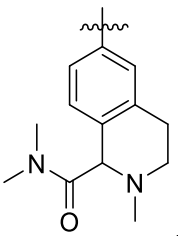


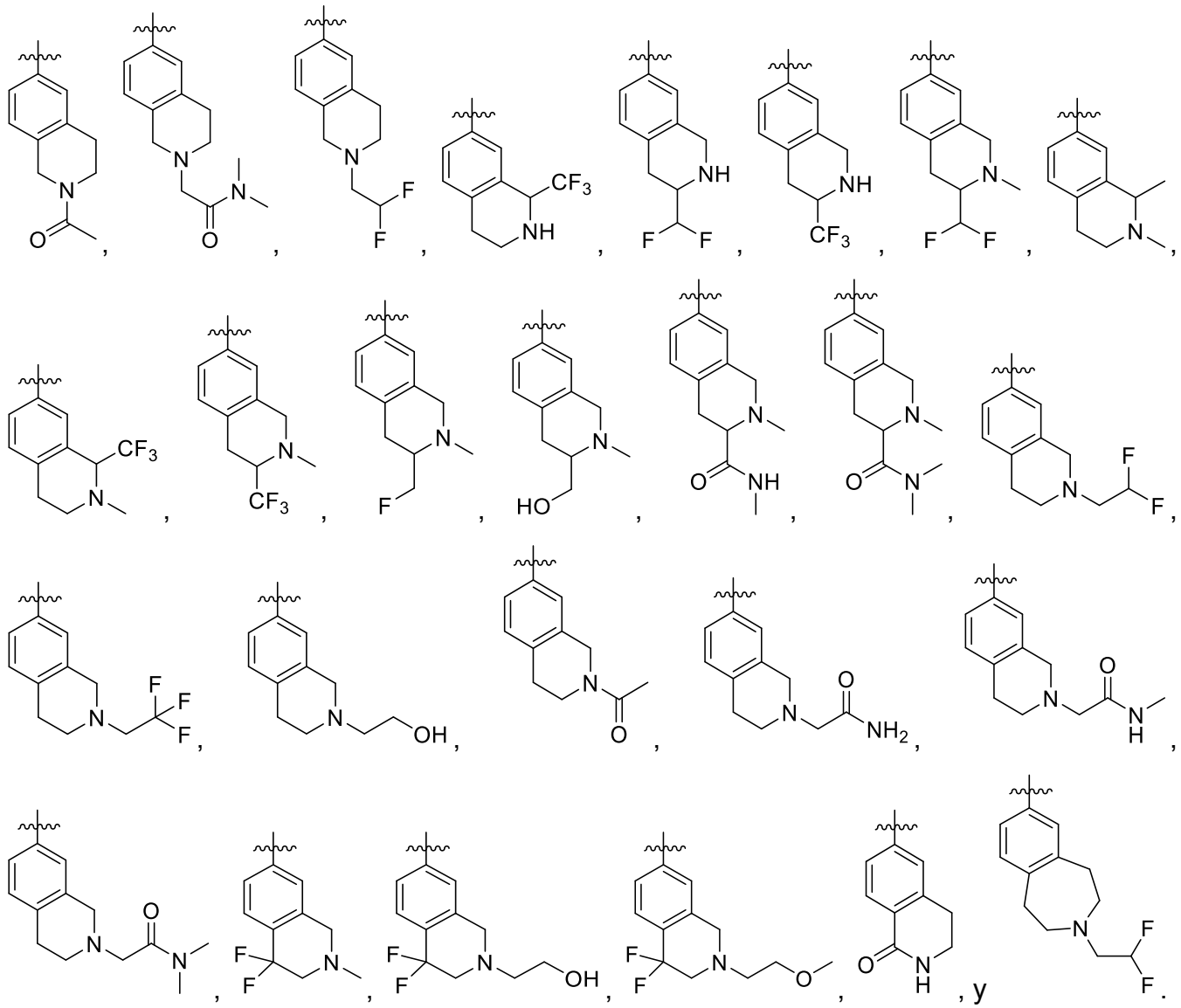
y

.

. En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  .



 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , , , , , , , , , , ,  , , , , , , , , , ,



[000152] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que

tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo carbocíclico policíclico, y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D se selecciona entre fenilo, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el Anillo D se selecciona entre anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000153] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D es fenilo.

[000154] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000155] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es un pirazolo[1,5-a]pirimidinilo. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo bicíclico de 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000156] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros.

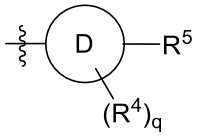
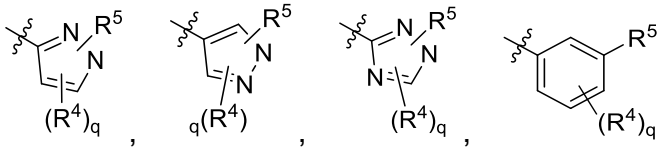
[000157] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF

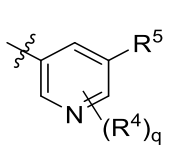
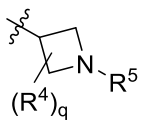
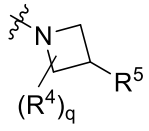
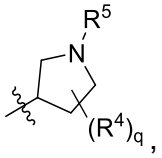
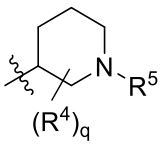
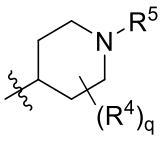
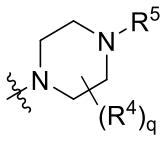
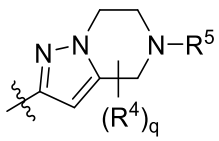
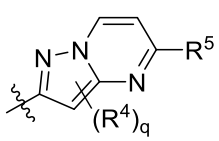
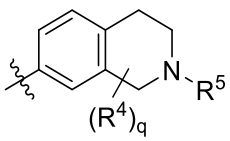
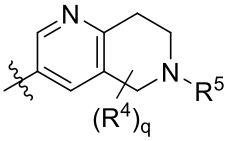
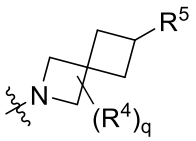
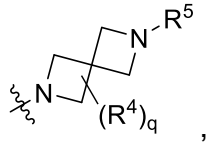
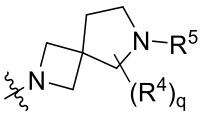
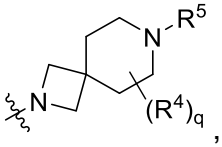
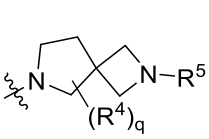
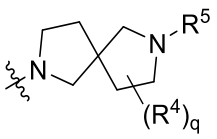
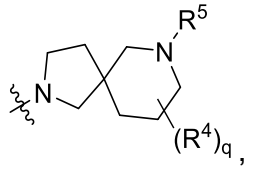
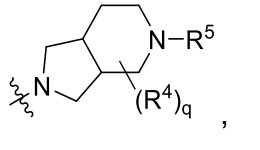
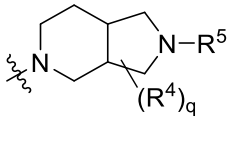
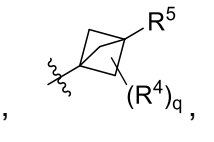
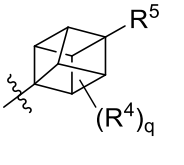
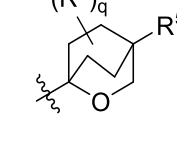
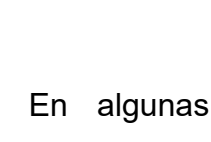
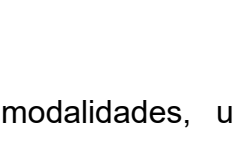
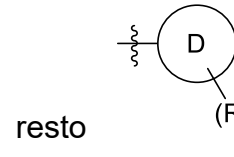
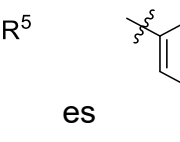
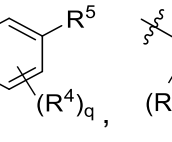
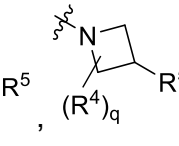
e IIG, el anillo D es un anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo carbocíclico bicíclico puenteado de 5 a 10 miembros. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo carbocíclico bicíclico puenteado de 5 a 7 miembros (p. ej., un biciclo[1,1,1]pentano). En algunas modalidades, el anillo D es un anillo carbocíclico policíclico de 8 a 10 miembros (p. ej., un cubano).

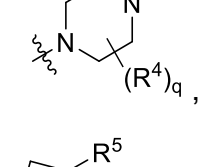
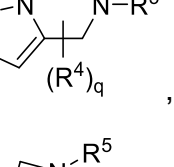
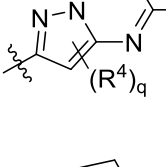
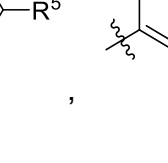
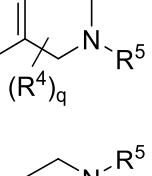
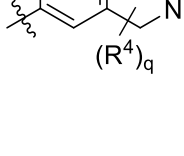
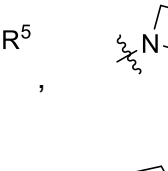
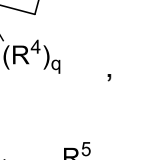
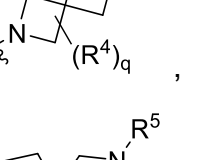
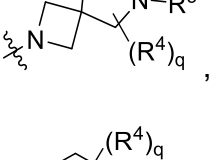
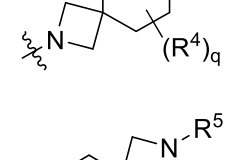
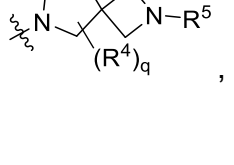
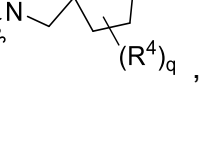
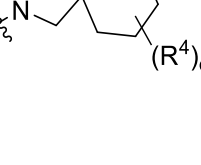
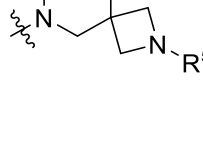
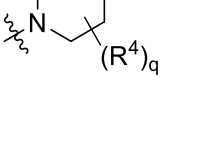
[000158] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D es un anillo heterocíclico bicíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es un azetidinilo. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es un pirrolidinilo. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es un piperidinilo o piperazinilo. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterocíclico de 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

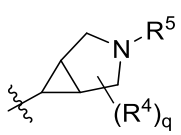
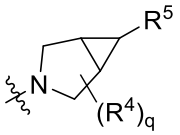
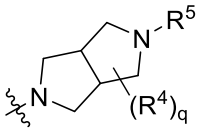
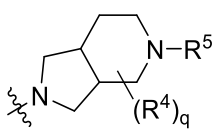
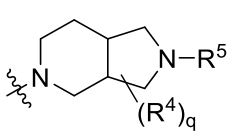
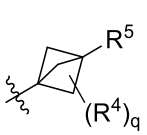
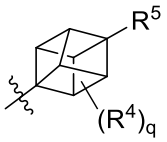
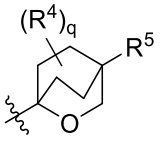
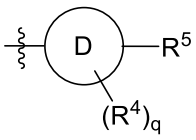
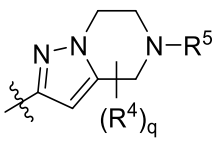
[000159] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, el anillo D es un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el anillo D es un anillo heterocíclico bicíclico fusionado de 6 a 11 miembros que

tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, un anillo heterocíclico fusionado a un anillo arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heterocíclico, en donde el punto de unión al resto de la molécula está en cualquiera de los anillos). En algunas modalidades, el anillo D es un anillo heterocíclico bicíclico espirocíclico de 6 a 11 miembros que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (por ejemplo, un anillo heterocíclico espirofusionado a un anillo cicloalquilo o heterocíclico, en donde el punto de unión al resultado de la molécula está en cualquiera de los anillos). En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterociclilo bicíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterociclilo de 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterociclilo de 8 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterociclilo de 9 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterociclilo de 10 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D es un anillo heterociclilo de 11 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D está ausente.

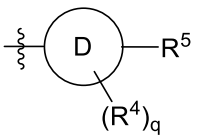
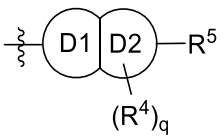
[000160] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, un resto  se selecciona de:  ,

5 . En algunas modalidades, un resto  es 























y . En algunas modalidades, un resto  es  .

[000161] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, L es alquinilo C_{2-5}, y el Anillo D está ausente.

[000162] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, un resto  es  , en donde:

el anillo D1 está fusionado al anillo D2;

El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y

El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

En algunas dichas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000163] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IB, IB', IB1 e IB1', el anillo D1 se selecciona entre fenilo y un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el Anillo D1 se selecciona de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, En algunas modalidades, el Anillo D1 se selecciona de fenilo y anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D1 se selecciona entre un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, el anillo D1 es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirazolilo). En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piridinilo). En algunas modalidades, el anillo D1 es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo D1 es un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo D1 es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo D1 es un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros (p. ej., un ciclopropilo). En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En

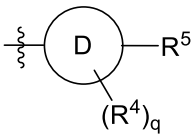
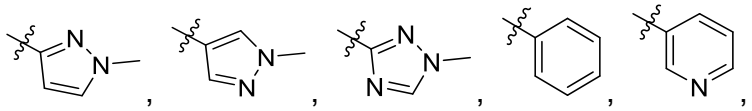
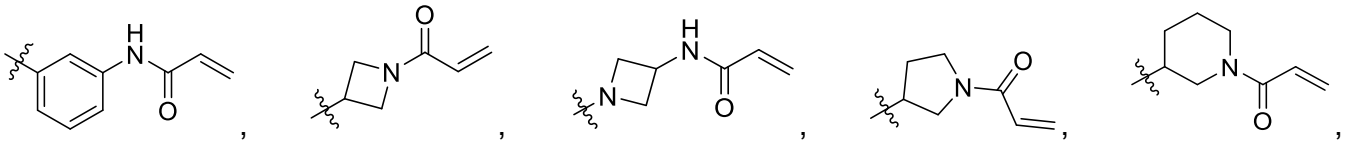
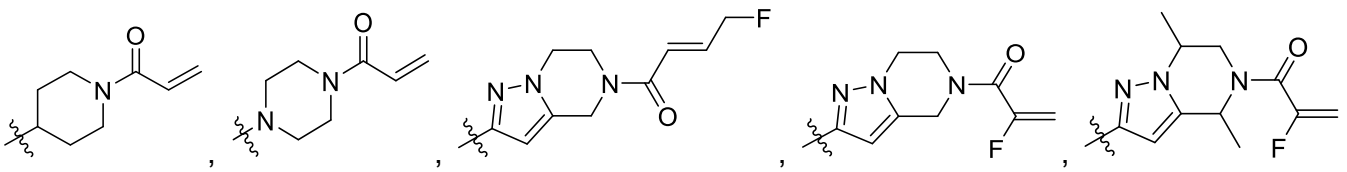
algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolidinilo). En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piperidinilo).

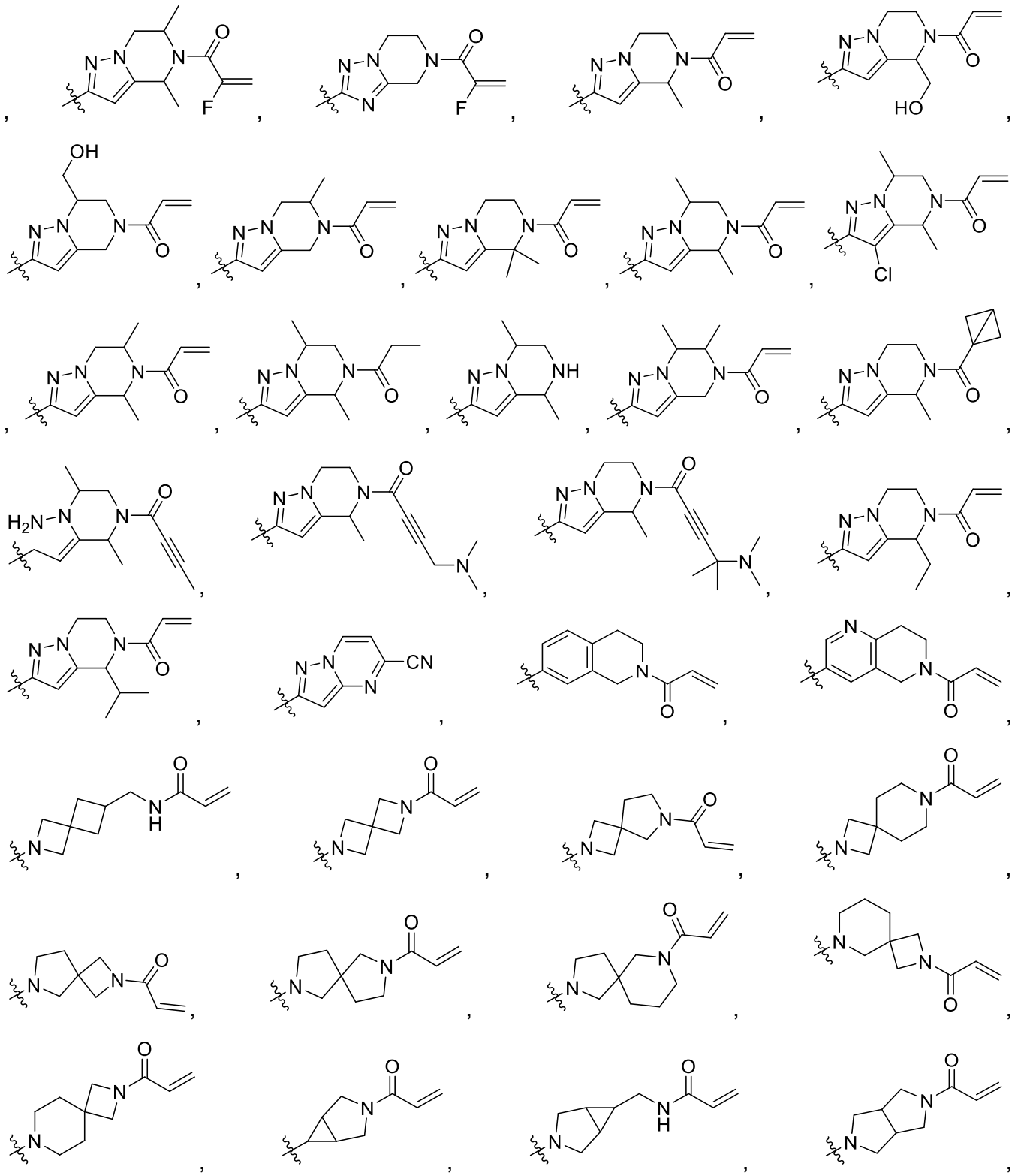
[000164] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IB, IB', IB1 e IB1', el anillo D2 se selecciona entre fenilo y un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el Anillo D2 se selecciona de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, En algunas modalidades, el Anillo D2 se selecciona de fenilo y anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D2 se selecciona entre un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, el anillo D2 es fenilo. En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirimidinilo). En algunas modalidades, el anillo D2 es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo D2 es un anillo cicloalquilo de 3 a 7 miembros. En algunas modalidades, el anillo D2 es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros. En algunas modalidades, el anillo D2 es un anillo cicloalquilo de 3 a 5 miembros (p. ej., un ciclopropilo). En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heterociclilo de 4 a 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heterociclilo de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 2

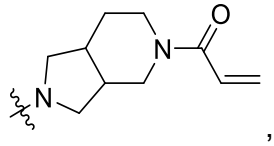
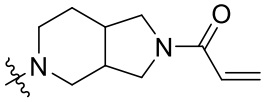
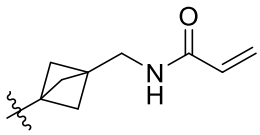
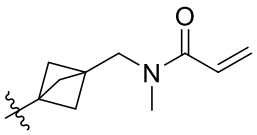
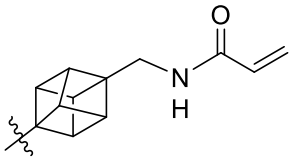
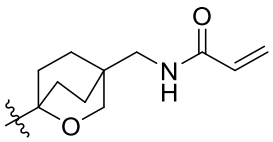
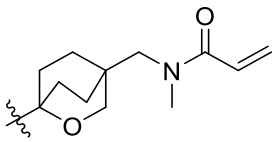
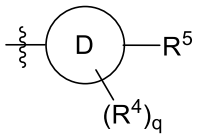
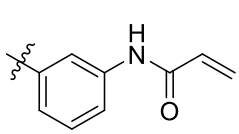
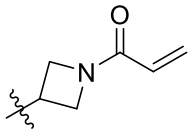
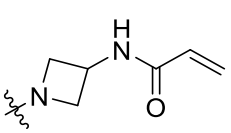
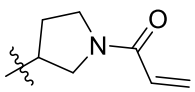
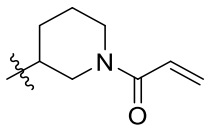
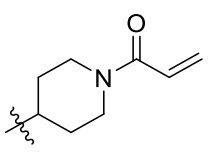
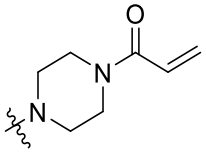
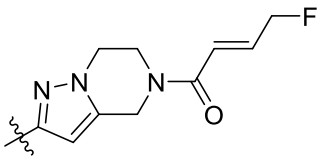
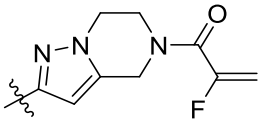
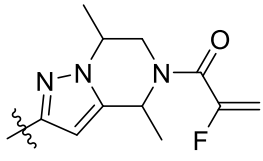
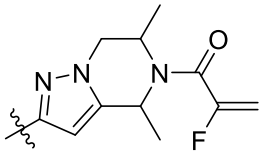
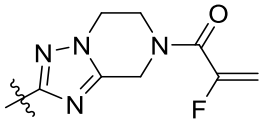
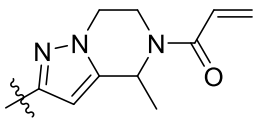
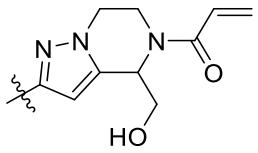
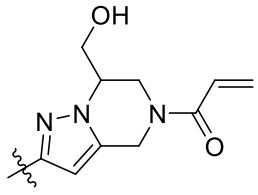
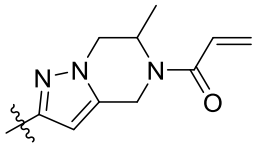
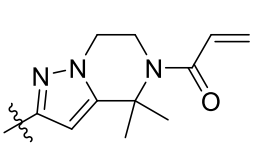
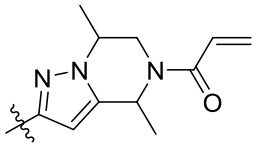
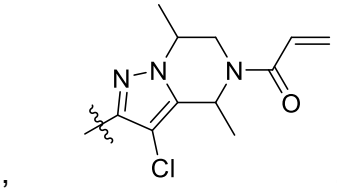
heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolidinilo). En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piperidinilo o un piperazinilo). En algunas modalidades, el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 7 miembros que tiene entre 1 y 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

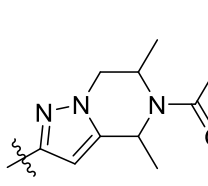
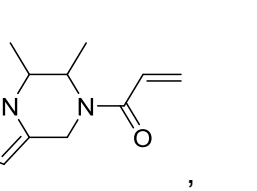
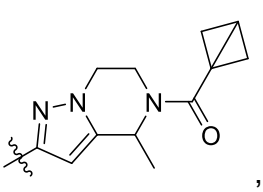
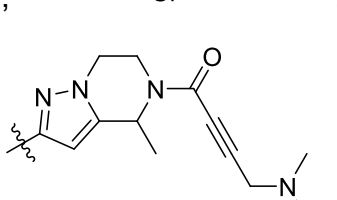
[000165] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IB, IB', IB1 e IB1', el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, En algunas modalidades, el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

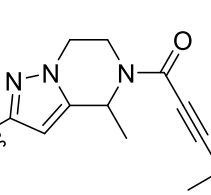
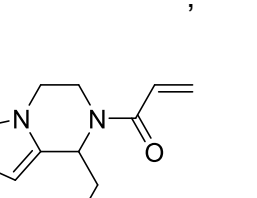
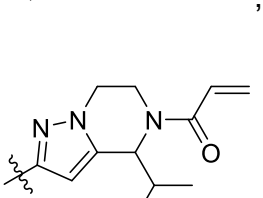
[000166] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG,

un resto  se selecciona de:  ,  ,  .



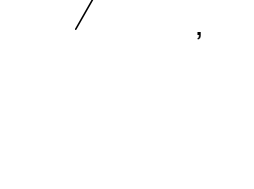
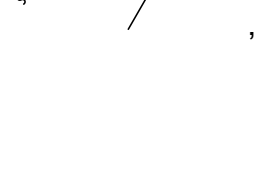

,

,

,

,

,

, y

. En algunas modalidades, un resto

es

,

,

,

,

,

,

,

,

,
5

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

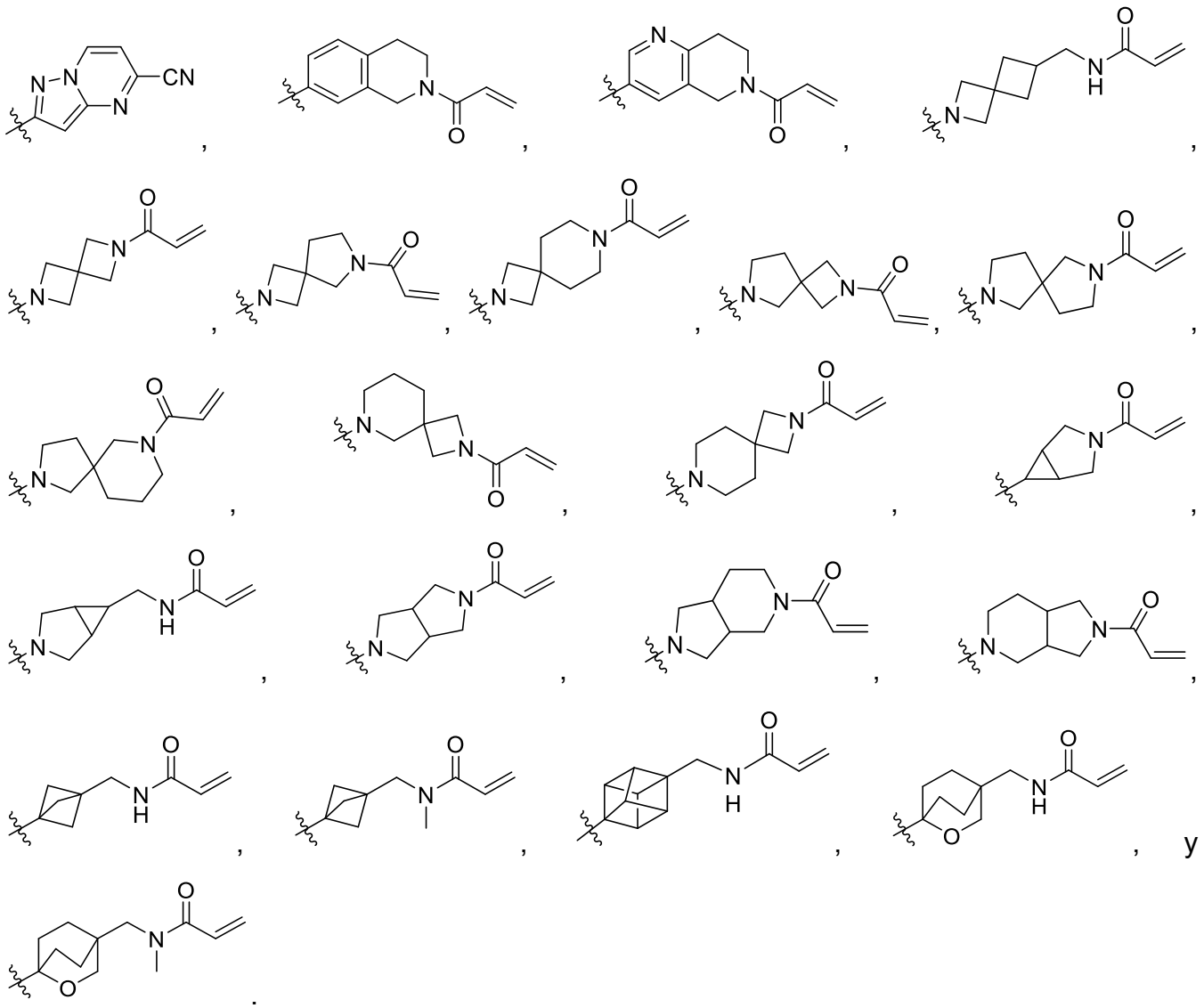
,

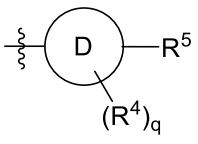
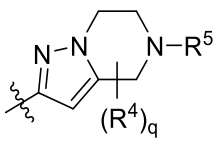
,

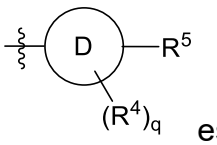
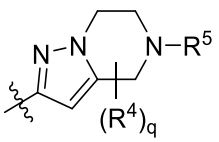
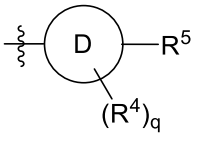
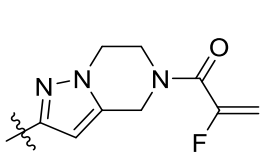
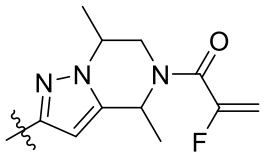
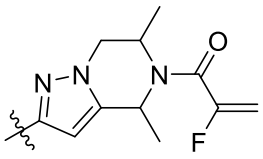
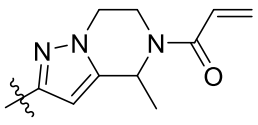
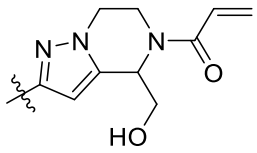
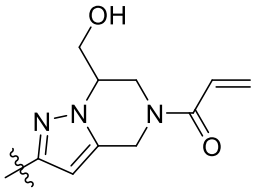
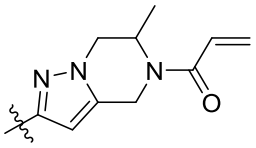
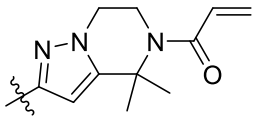
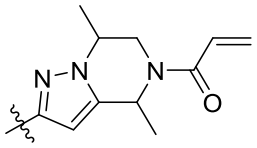
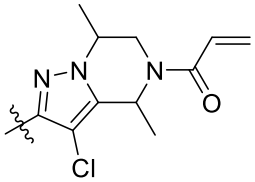
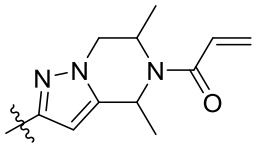
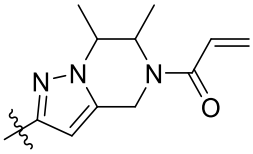
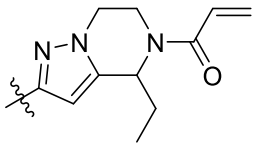
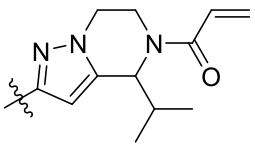
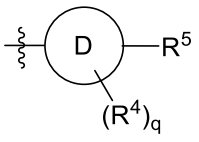
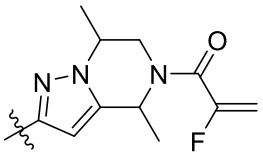
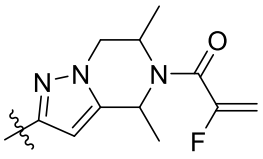
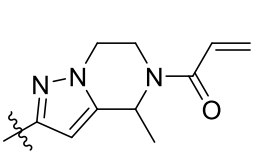
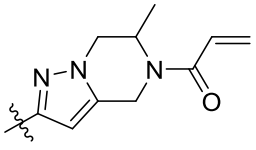
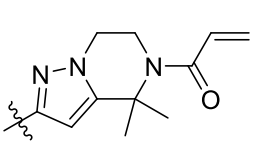
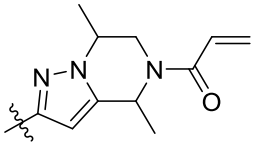
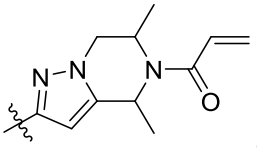
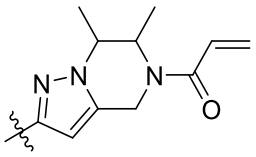
,

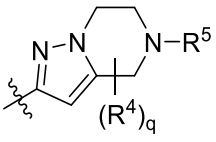
,

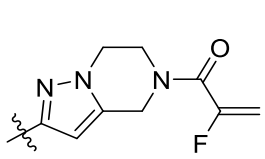
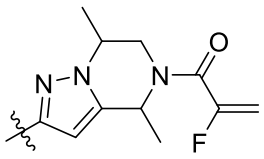
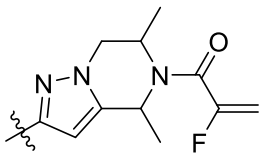
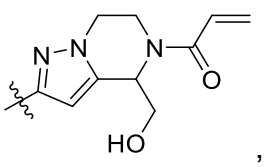
,

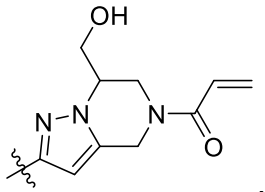
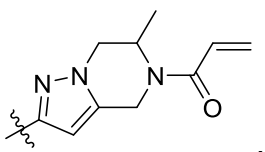
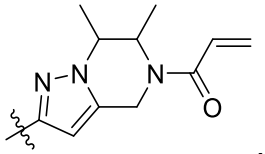
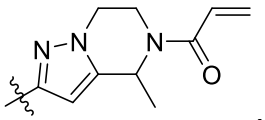
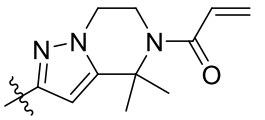


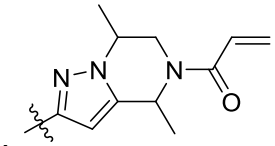
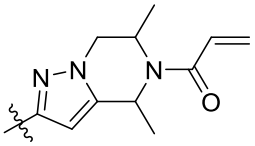
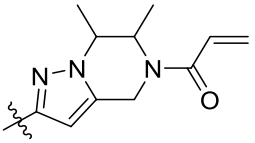
[000167] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA' IC, IC', IC1, IC1', IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC1'-a, IC1'-b, IC1'-c, IC1'-d, IC1'-e, IC1'-f, IC1'-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l, IC3'-m, ID, ID', IE, IE', II, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIF e IIG, un resto  es  . En algunas modalidades, una fracción

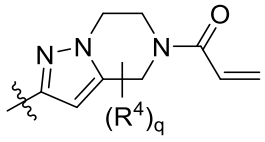
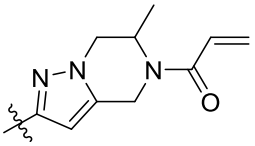
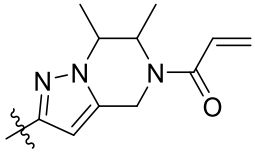
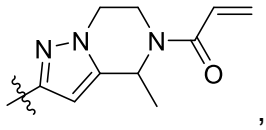
 es  , donde cada R^4 es independientemente metilo. En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  . En algunas modalidades, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

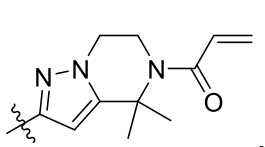
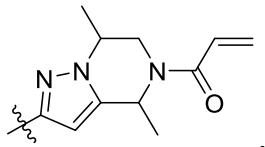
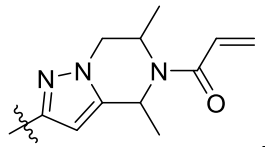
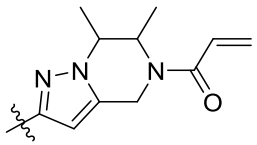
[000168] En algunas modalidades de la Fórmula IF',  se selecciona entre:

 ,  ,  ,,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,

 ,  , y  .

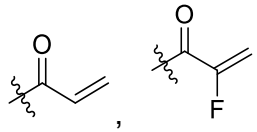
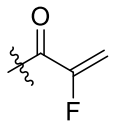
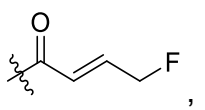
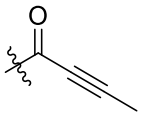
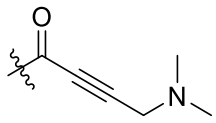
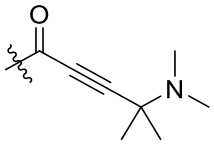
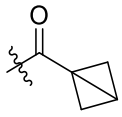
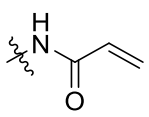
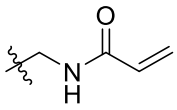
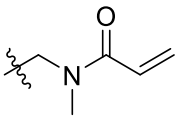
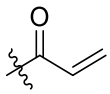
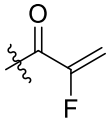
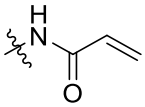
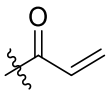
[000169] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas IF1', IF2', e IF3',  se selecciona de:  ,  ,  ,

 ,  ,  , y  .

[000170] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en el presente, cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10}. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10}. En algunas modalidades, cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más –OH. En algunas modalidades, cada R^4 se selecciona independientemente de $–CH_3$, $-CH_2OH$, $-CH_2CH_3$, y $-CH(CH_3)_2$.

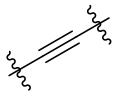
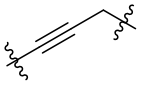
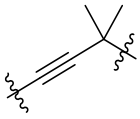
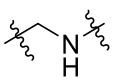
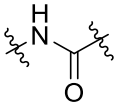
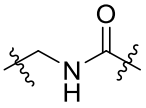
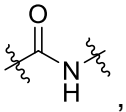
[000171] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en el presente, q es 0 o 1. En algunas modalidades, q es 1 o 2. En algunas modalidades, q es 0. En algunas modalidades, q es 1. En algunas modalidades, q es 2.

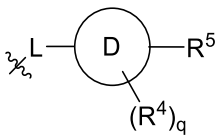
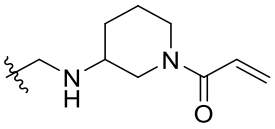
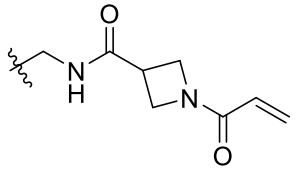
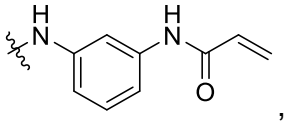
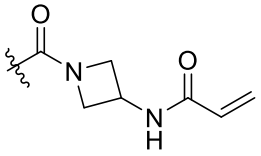
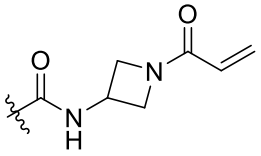
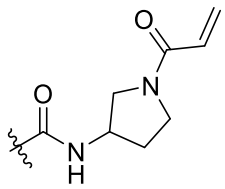
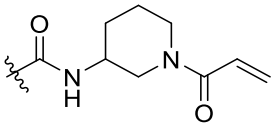
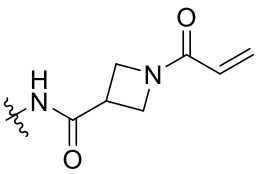
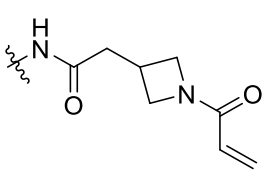
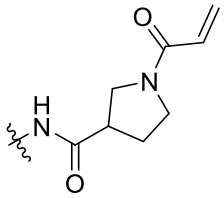
[000172] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, R^5 es -

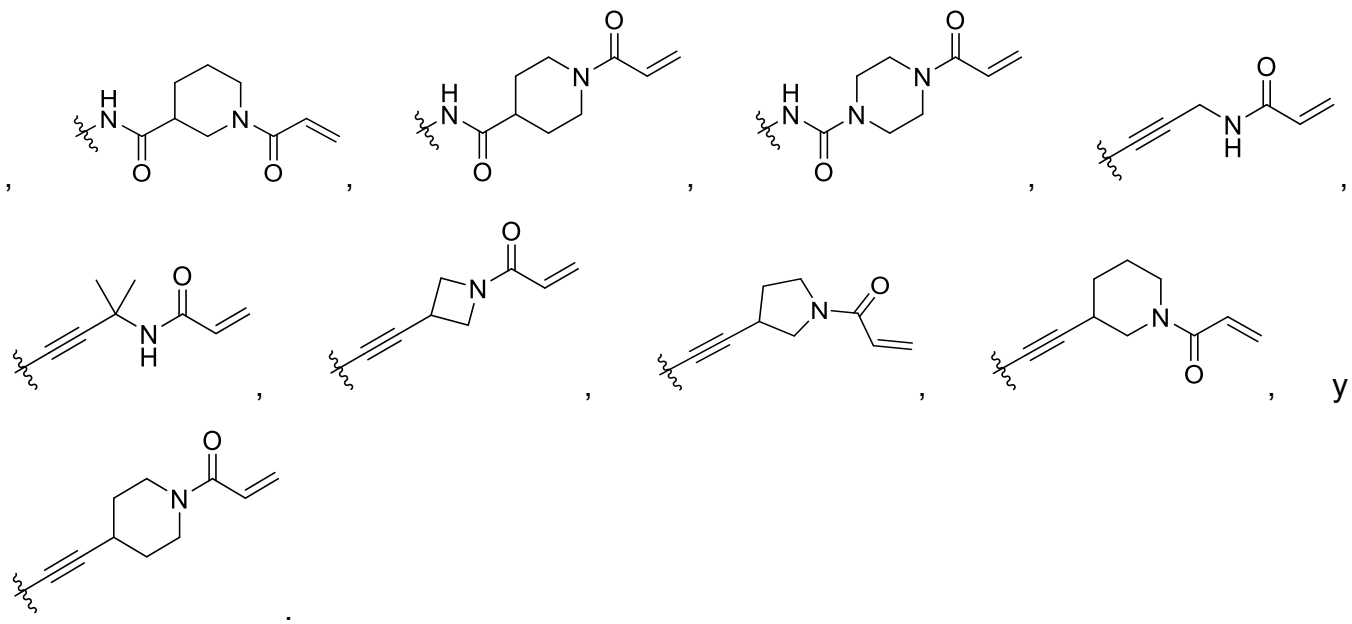
$C(O)R^9$ o $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$. En algunas modalidades, R^5 es $-C(O)R^9$ o $-N(R)C(O)R^9$. En algunas modalidades, R^5 es $-C(O)R^9$. En algunas modalidades, R^5 es $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ (p. ej., $-CH_2N(R)C(O)R^9$ o $-N(R)C(O)R^9$). En algunas modalidades, R^5 es –CN. En algunas modalidades, R^5 se selecciona entre -CN,  ,  ,  ,  ,,  ,  ,  ,  ,  y  . En algunas modalidades, R^5 es  ,  , o  . En algunas modalidades, R^5 es  .

[000173] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquenilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}, o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros. En algunas modalidades, R^9 es alquenilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} o alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}. En algunas modalidades, R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquenilo C_{2-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquenilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} o (p. ej., uno o más halógeno). En algunas modalidades, R^9 es alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquinilo C_{2-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, R^9 es alquinilo C_{2-6}, opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} o (p. ej., uno o más–N(alquilo $C_{1-6})_2$). En algunas modalidades, R^9 es un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros.

[000174] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IB1, IB1', ID e ID', L es un enlace covalente. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo C_{2-6} bivalente, lineal o ramificada que

tiene al menos un enlace triple, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo C_{2-6} bivalente, lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace (por ejemplo, un alquinileno C_{2-6}). En algunas modalidades,  L se selecciona entre:  y  . En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-. En algunas modalidades, L es una cadena de hidrocarburo C_{1-2} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-. En algunas modalidades, L se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  , y  .

[000175] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IB1, IB1', ID e ID', un resto  se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



[000176] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IB1, IB1', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-a', IE1-b, e IE1-b', R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-; En algunas modalidades, R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8}, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-; En algunas modalidades, R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{5-6} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-. En algunas modalidades, R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O-. En algunas modalidades, R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{5-6} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O-. En algunas modalidades, R^6 y $R^{6'}$ están conectados con: $-O(CH_2)_5-$, $-O(CH_2)_4-$, $–O(CH_2)_2OCH_2-$, o $–O(CH_2)_3OCH_2-$.

[000177] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas I, I', I'', IA, IA', IB, IB', IB1, IB1', IE, IE', IE1, IE1', IE1-a, IE1-a', IE1-b e IE1-b', r es 0. En algunas modalidades, r es 1. Se apreciará que r tiene el mismo valor tanto para R^6 como para $R^{6'}$, de modo que tanto R^6 como $R^{6'}$ están presentes o tanto R^6 como $R^{6'}$ están ausentes.

[000178] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en el presente, cada x es independientemente 1 o 2. En algunas modalidades, cada x es independientemente 0 o 1. En algunas modalidades, cada x es 0. En algunas modalidades, cada x es 1. En algunas modalidades, cada x es 2.

[000179] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en el presente, cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10}. En algunas modalidades, cada R es independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de R^{10}. En algunas modalidades, cada R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más de halógeno (p. ej., fluoro). En algunas modalidades, un R es hidrógeno. En algunas modalidades, un R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, un R es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10} (por ejemplo, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más R^{10}). En algunas modalidades, un R es alifático C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-6}).

[000180] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas descritas en este documento, cada Cy se selecciona independientemente entre fenilo y un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, cada Cy se selecciona independientemente de heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, cada Cy se selecciona independientemente de fenilo y heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, cada Cy se selecciona independientemente de un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un fenilo sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heteroarilo

de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, cada Cy se selecciona independientemente de fenilo y heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej. un pirazolilo), en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heteroarilo de 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo carbocíclico de 3 a 5 miembros, en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heterocíclico de 4 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un azetidinilo o un oxetanilo), en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heterocíclico de 5 miembros que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un pirrolidinilo), en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, un Cy es un anillo heterocíclico de 6 miembros que tiene de 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., un piperidinilo o piperazinilo), en donde Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8. En algunas modalidades, cada Cy está independientemente sustituido con 0-2 instancias de R^8.

[000181] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en el presente, cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, cada R^8 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, un R^8 es oxo.

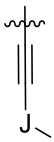
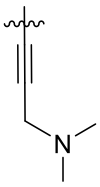
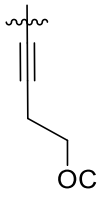
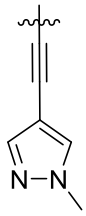
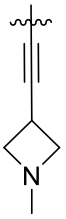
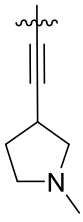
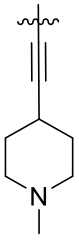
En algunas modalidades, un R^8 es halógeno (por ejemplo, flúor). En algunas modalidades, un R^8 es alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido (por ejemplo, opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, un R^8 es alifático C_{1-6} (por ejemplo, alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, cada R^8 es independientemente flúor o metilo.

[000182] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas II, II, IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG, J es un enlace covalente. En algunas modalidades, J es una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada. En algunas modalidades, J es una cadena de hidrocarburo C_{1-2} bivalente, lineal o ramificada. En algunas modalidades, cuando J es un enlace covalente, X no es –OR o $–N(R)_2$.

[000183] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas II, II, IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG, X es –OR o $–N(R)_2$. En algunas modalidades, X es un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, X es un grupo seleccionado entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, X es un grupo seleccionado de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados

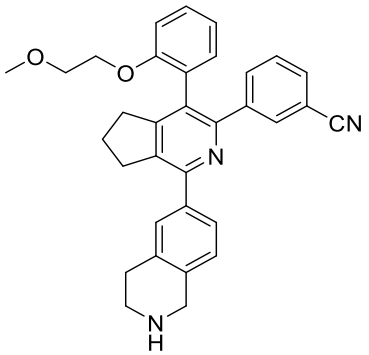
independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}. En algunas modalidades, X es -OR (p. ej., $-OCH_3$). En algunas modalidades, X es $–N(R)_2$ (p. ej., $-N(CH_3)_2$). En algunas modalidades, X es $-C(O)N(R)_2$. En algunas modalidades, X es fenilo opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, X es un anillo heteroarilo de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., pirazolilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, X es un anillo heteroarilo de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, X es un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros opcionalmente sustituido que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas modalidades, X es un anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X es un anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros opcionalmente sustituido. En algunas modalidades, X es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; En algunas modalidades, X es un anillo heterocíclico de 4 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., azetidinilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, X es un anillo heterocíclico de 5 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., pirrolidina opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, X es un anillo heterocíclico de 6 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1 heteroátomo seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre (p. ej., piperidinilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C_{1-6}). En algunas modalidades, X es un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

[000184] En algunas modalidades de cualquiera de las Fórmulas II, II, IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3,

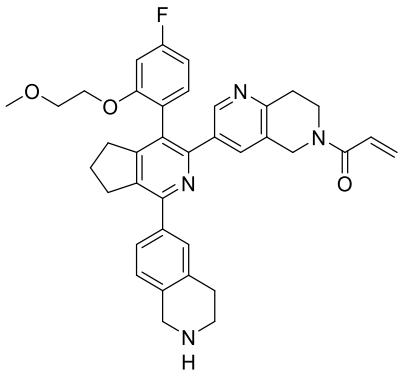
IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG, un resto  se selecciona de:  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

[000185] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P1.

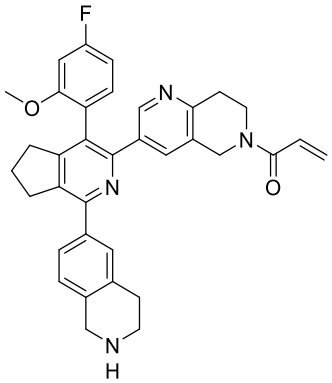
Tabla P1



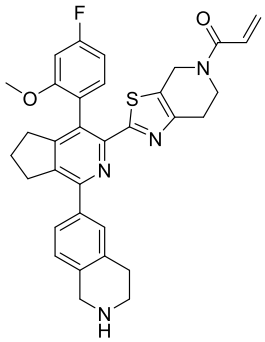
(P-2)



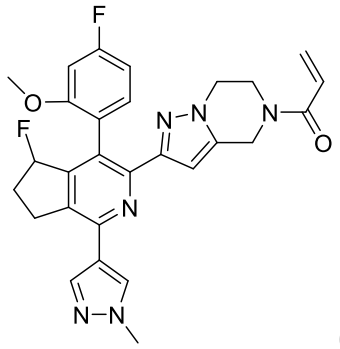
(P-88)



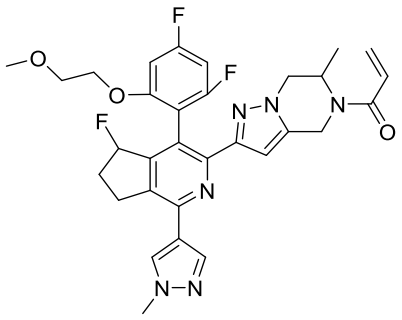
(P-89)



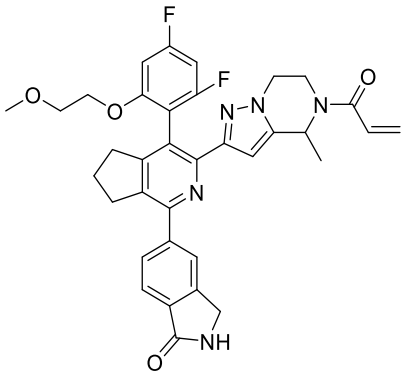
(P-96)



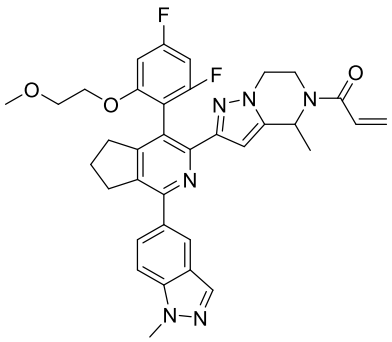
(P-574)



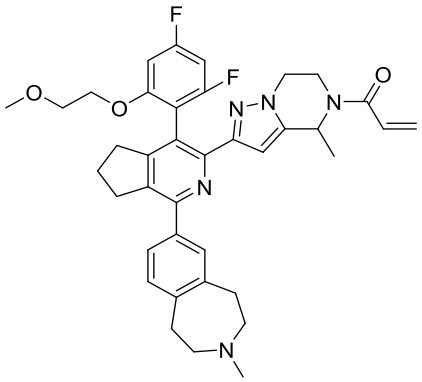
(P-667a)



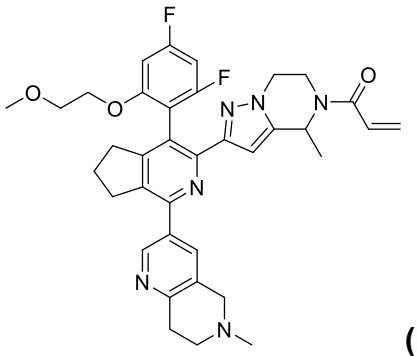
(P-1174a)



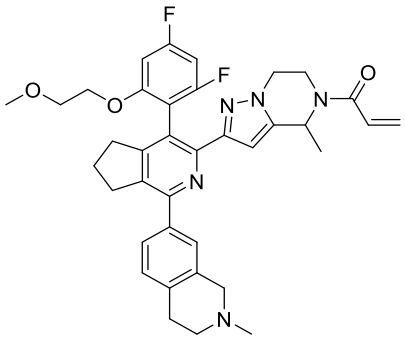
(P-1222a)



(P-1223a)



(P-1243a)

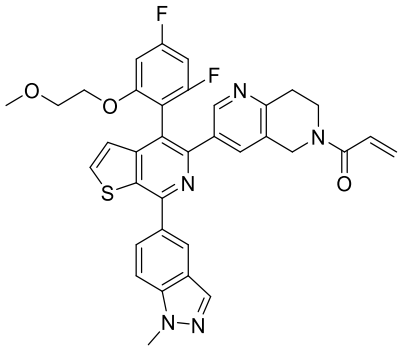


(P-1244a)

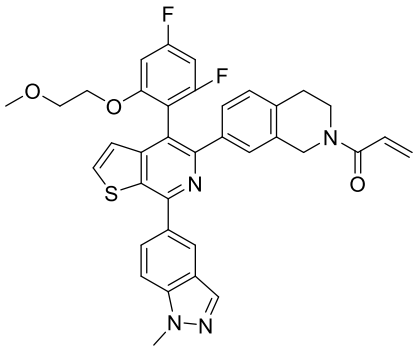
[000186] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el

compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P2.

Tabla P2



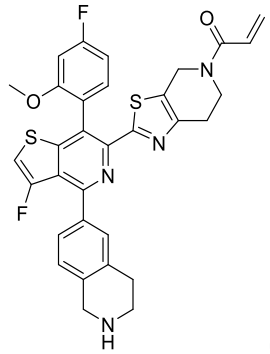
(P-1261)



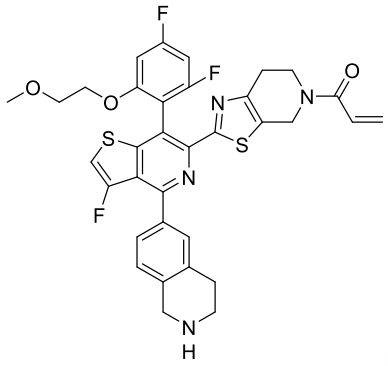
(P-1262)

[000187] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P3.

Tabla P3



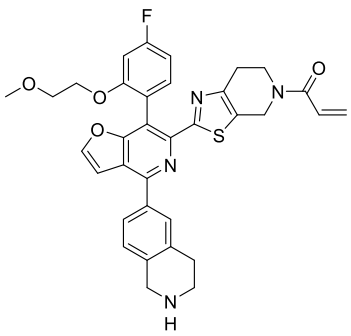
(P-274)



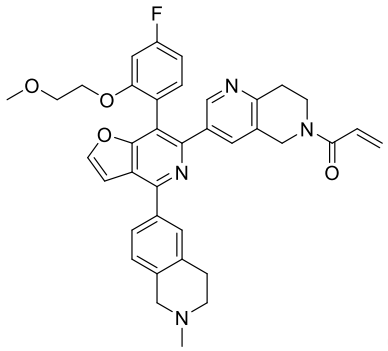
(P-434)

[000188] En algunas modalidades de cualquier Fórmula descrita en este documento, el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P4.

Tabla P4



(P-417)



(P-442)

[000189] También se proporcionan aquí modalidades en las que cualquier modalidad descrita aquí puede combinarse con una o más de estas modalidades, siempre que la combinación no sea mutuamente excluyente. Tal como se utiliza en el presente, dos modalidades son "mutuamente excluyentes" cuando una se define como algo que es diferente de la otra. Por ejemplo, una modalidad en la que dos grupos se combinan para formar un anillo es mutuamente excluyente con una modalidad en la que un grupo es etilo y el otro grupo es hidrógeno. De manera similar, una modalidad en donde un grupo es CH_2 es mutuamente excluyente con una modalidad en donde el mismo grupo es NH.

[000190] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1, la Tabla 2 o cualquiera de los Ejemplos proporcionados en el presente, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto seleccionado de la Tabla 1, la Tabla 2 o cualquiera de los Ejemplos proporcionados en el presente, o una sal (por ejemplo, sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de seleccionado de la Tabla 1 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona un compuesto de seleccionado de la Tabla 2 o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000191] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se proporcionan y/o utilizan en forma de sal (por ejemplo, una forma de sal farmacéuticamente aceptable). Se entiende que la referencia a un compuesto proporcionado en este documento incluye la referencia a las sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. Se conocen formas de sal farmacéuticamente aceptables en la técnica. Por ejemplo, S.M. Berge, et al. describe sales farmacéuticamente

aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 66:1-19(1977). Ejemplos de sales de adición de ácido no tóxicas y farmacéuticamente aceptables son sales de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico o mediante el uso de otros métodos utilizados en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, yoduro de hidrógeno, 2-hidroxietanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, sales de valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metales alcalinos, metales alcalinotérreos, amonio y N^+(alquilo $C_{1–4}$)$_4$. Las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos representativas incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando sea apropiado, amonio no tóxico, amonio cuaternario y cationes amina formados utilizando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, sulfonato de alquilo inferior y sulfonato de arilo.

[000192] Se apreciará que los compuestos descritos en este documento pueden proporcionarse y/o utilizarse en cualquier forma disponible (por ejemplo, una forma de sal) y que todas esas formas están contempladas en la presente divulgación. La presente divulgación también contempla formas tales como ésteres, tautómeros, profármacos, formas zwitteriónicas y estereoisómeros de los compuestos proporcionados en este documento.

[000193] Se apreciará que a lo largo de la presente divulgación, a menos que se indique lo contrario, la referencia a un compuesto de Fórmula I pretende incluir también las Fórmulas IA, IB, IB1, IC, IC1, IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC2, IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC4, ID, IE, IE1, IE1-a e IE1-b, y especies de compuestos de dichas fórmulas divulgadas en este documento; La referencia a un compuesto de Fórmula I' también incluye las

Fórmulas IA', IB', IB1', IC', IC1', IC1-a', IC1-b', IC1-c', IC1-d', IC1-e','IC1-f', IC1-g', IC2', IC2-a', IC2-b', IC2-c', IC2-d', IC2-e', IC2-f', IC2-g', IC3-a', IC3-b', IC3-c', IC3-d', IC3-e', IC3-f', IC3-g', IC3-h', IC3-I', IC3-j', IC3-k', IC3-l', IC3-m', IC4', ID', IE', IE1', IE1-a', IE1-b', IF', IF1', IF2' e IF3' y especies compuestas de dichas fórmulas divulgadas en este documento; y la referencia a un compuesto de Fórmula II pretende incluir también las Fórmulas IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG, y especies compuestas de dichas fórmulas divulgadas en este documento.

Composiciones

[000194] La presente divulgación también proporciona composiciones que comprenden un compuesto proporcionado en este documento con uno o más otros componentes. En algunas modalidades, se proporcionan composiciones que comprenden y/o suministran un compuesto descrito en la presente (p. ej., compuestos de las Fórmulas I", I, IA, IB, IB1, IC, IC1, IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC2, IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC4, ID, IE, IE1, IE1-a, IE1-b, I', IA', IB', IB1', IC', IC1', IC1-a', IC1-b', IC1-c', IC1-d', IC1-e','IC1-f', IC1-g', IC2', IC2-a', IC2-b', IC2-c', IC2-d', IC2-e', IC2-f', IC2-g', IC3-a', IC3-b', IC3-c', IC3-d', IC3-e', IC3-f', IC3-g', IC3-h', IC3-I', IC3-j', IC3-k', IC3-l', IC3-m', IC4', ID', IE', IE1', IE1-a', IE1-b', IF', IF1', IF2', IF3', II, IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG).

[000195] En algunas modalidades, una composición proporcionada es una composición farmacéutica que comprende y/o suministra un compuesto proporcionado en la presente (p. ej., compuestos de las Fórmulas I", I, IA, IB, IB1, IC, IC1, IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC2, IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC4, ID, IE, IE1, IE1-a, IE1-b, I', IA', IB', IB1', IC', IC1', IC1-a', IC1-b', IC1-c', IC1-d', IC1-e','IC1-f', IC1-g', IC2', IC2-a', IC2-b', IC2-c', IC2-d', IC2-e', IC2-f', IC2-g', IC3-a', IC3-b', IC3-c', IC3-d', IC3-e', IC3-f', IC3-g', IC3-h', IC3-I', IC3-j', IC3-k', IC3-l', IC3-m', IC4', ID', IE', IE1', IE1-a', IE1-b', IF', IF1', IF2', IF3', II, IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG) y que comprende además un portador farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas generalmente contienen un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) en una cantidad eficaz para lograr un efecto terapéutico

deseado mientras se evitan o minimizan los efectos secundarios adversos. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas proporcionadas comprenden un compuesto descrito en este documento y uno o más rellenos, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, antiadherentes y/o antiestáticos, etc. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas pueden estar en una variedad de formas que incluyen formas de dosificación oral, cremas tópicas, parches tópicos, formas de iontoforesis, supositorios, aerosoles nasales y/o inhaladores, gotas para los ojos, formas de inyección intraocular, formas de depósito, así como soluciones inyectables e infusibles. Los métodos de preparación de composiciones farmacéuticas son bien conocidos en la técnica.

[000196] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados se formulan en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y la uniformidad de la dosis. La expresión "forma de dosificación unitaria" como se utiliza en este documento se refiere a una unidad físicamente discreta de un agente activo (por ejemplo, un compuesto descrito en este documento) para administración a un sujeto. Normalmente, cada una de estas unidades contiene una cantidad predeterminada de agente activo. En algunas modalidades, una forma de dosificación unitaria contiene una dosis única completa del agente. En algunas modalidades, se administra más de una forma de dosificación unitaria para lograr una dosis única total. En algunas modalidades, se requiere, o se espera que sea necesaria, la administración de múltiples formas de dosificación unitarias para lograr un efecto previsto. Una forma de dosificación unitaria puede ser, por ejemplo, una composición farmacéutica líquida que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, una composición farmacéutica sólida (por ejemplo, una tableta, una cápsula o similar) que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, una formulación de liberación sostenida que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, o un dispositivo de administración de medicamentos que contiene una cantidad predeterminada de uno o más agentes activos, etc.

[000197] Las composiciones proporcionadas pueden administrarse utilizando cualquier cantidad y cualquier vía de administración eficaz para tratar o disminuir la gravedad de cualquier enfermedad o trastorno descrito en este documento.

Usos

[000198] La presente divulgación proporciona usos para compuestos y composiciones

descritos en la presente (p. ej., compuestos de las Fórmulas I", I, IA, IB, IB1, IC, IC1, IC1-a, IC1-b, IC1-c, IC1-d, IC1-e, IC1-f, IC1-g, IC2, IC2-a, IC2-b, IC2-c, IC2-d, IC2-e, IC2-f, IC2-g, IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, IC3-g, IC3-h, IC3-i, IC3-j, IC3-k, IC3-l, IC3-m, IC4, ID, IE, IE1, IE1-a, IE1-b, I', IA', IB', IB1', IC', IC1', IC1-a', IC1-b', IC1-c', IC1-d', IC1-e','IC1-f', IC1-g', IC2', IC2-a', IC2-b', IC2-c', IC2-d', IC2-e', IC2-f', IC2-g', IC3-a', IC3-b', IC3-c', IC3-d', IC3-e', IC3-f', IC3-g', IC3-h', IC3-l', IC3-j', IC3-k', IC3-l', IC3-m', IC4', ID', IE', IE1', IE1-a', IE1-b', IF', IF1', IF2', IF3', II, IIA, IIB, IIB1, IIB2, IIB3, IIB4, IIB5, IIB6, IIB7, IIC1, IIC2, IIC3, IIC4, IIC5, IIC6, IIC7, IID, IID1, IID2, IID3, IID4, IID5, IID6, IID7, IIE, IIF e IIG). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles en medicina (por ejemplo, como agentes terapéuticos para su uso en el tratamiento, mejora, retraso del progreso de, mejora o eliminación de un síntoma de, y/o inhibición de una enfermedad o trastorno, como se describe en este documento). En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles como medicamentos. En algunas modalidades, los compuestos y composiciones proporcionados son útiles en la investigación como, por ejemplo, herramientas analíticas y/o compuestos de control en ensayos biológicos.

[000199] En algunas modalidades, los compuestos proporcionados son útiles para alterar (p. ej., inhibir y/o prevenir y/o modular) una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos de alterar, interrumpir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα en un sujeto, que comprende administrar un compuesto o composición proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos de alterar, interrumpir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα en una muestra biológica, que comprende administrar un compuesto o composición proporcionado. En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos que comprenden poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα con un compuesto o composición proporcionado. En algunas de estas modalidades, una GTPasa pequeña es capaz de unirse a un dominio de unión

a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, se selecciona una GTPasa pequeña entre las proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, se selecciona una proteína RAS entre las proteínas HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS mutante. En algunas modalidades, una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS o KRAS) comprende una mutación en el codón 12 (por ejemplo, G12), el codón 13 (por ejemplo, G13) o el codón 61 (por ejemplo, Q61). En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000200] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos que comprenden administrar un compuesto o composición proporcionados a un sujeto que lo necesita. En algunas dichas modalidades, un sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección asociada con una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, un sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección mejorada por la interrupción de una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα.

En algunas modalidades, una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) es capaz de unirse a un dominio de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, se selecciona una GTPasa pequeña entre las proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, se selecciona una proteína RAS entre las proteínas HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, un sujeto tiene un cáncer u otra indicación, como se describe en este documento. En algunas modalidades, un sujeto se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento para un cáncer. En algunas modalidades, un sujeto ha entrado previamente en remisión de un cáncer.

[000201] En algunas modalidades, los métodos proporcionados comprenden administrar un compuesto o composición proporcionados a un sujeto que lo necesita, de acuerdo con un régimen tal que el sujeto no experimente hiperglucemia o resistencia impulsada por la insulina.

[000202] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar un cáncer, que comprender administrarle a un sujeto un compuesto o composición proporcionado. En algunas modalidades, un cáncer está asociado y/o caracterizado por la activación aberrante

de PI3Kα. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína RAS (p. ej., HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1). En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína KRAS. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína NRAS. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína HRAS. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000203] Tal como se utiliza en este documento, “cáncer” (y también “malignidad”, “neoplasia”, “tumor” y “carcinoma”) se refieren a células que exhiben un crecimiento relativamente anormal, descontrolado y/o autónomo, de modo que exhiben un fenotipo de crecimiento aberrante caracterizado por una pérdida significativa del control de la proliferación celular. En algunas modalidades, un tumor puede ser o comprender células que son precancerosas (por ejemplo, benignas), malignas, premetastásicas, metastásicas y/o no metastásicas. En algunas modalidades, un cáncer puede caracterizarse por un tumor sólido. En algunas modalidades, un cáncer puede caracterizarse por un tumor hematológico. Se conocen numerosos tipos diferentes de cáncer.

[000204] En algunas modalidades, un cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de

colon; cáncer rectal; cáncer colorrectal; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos. Otros tipos de cáncer ilustrativos incluyen, entre otros, adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neurinoma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma basocelular, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrionario, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme, cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiosarcoma, leucemias, liposarcoma, cáncer del sistema linfático, linfomas, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma medular de tiroides, meduloblastoma, meningioma y mesotelioma. mielomas, neuroblastoma mixosarcoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer epitelial de ovario, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, paraganglioma, tumores paratiroideos, feocromocitoma, pinealoma, plasmocitomas, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de glándulas sebáceas, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilms. En algunas modalidades, un cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

[000205] En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una o más mutaciones.

En algunas dichas modalidades, a un sujeto se le puede diagnosticar cáncer y/o seleccionar para terapia basándose en la detección de una o más mutaciones en una muestra biológica obtenida del sujeto. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína RAS (p. ej., KRAS, HRAS o NRAS). En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína KRAS. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína NRAS. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína HRAS. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, un cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER (por ejemplo, HER2 y/o HER3), Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas). En algunas modalidades, un cáncer está caracterizado por una mutación en o una eliminación de una proteína PTEN. En algunas modalidades, un cáncer tiene sensibilidad demostrable a Avastin. Por ejemplo, un cáncer puede ser un cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) o un cáncer colorrectal. En algunas modalidades, un cáncer es ER positivo (por ejemplo, tiene receptores de estrógeno). En algunas modalidades, un cáncer es PR positivo (por ejemplo, tiene receptores de progesterona).

[000206] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar un

síndrome metabólico, que comprender administrarle a un sujeto un compuesto o composición proporcionado. En algunas modalidades, un síndrome metabólico se selecciona entre hiperinsulinemia y diabetes tipo 2.

[000207] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar una RASopatía (por ejemplo, un síndrome genético causado por una mutación de la línea germinal en un gen que codifica un componente o regulador de la vía RAS/MAPK), que comprende administrar a un sujeto un compuesto o composición proporcionados. En algunas modalidades, se selecciona una RASopatía del grupo que consiste en el síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa y el síndrome de Legius. En algunas modalidades, una RASopatía es neurofibromatosis tipo 1 (NF1).

[000208] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar un trastorno vascular, que comprender administrarle a un sujeto un compuesto o composición proporcionado. En algunas modalidades, un trastorno vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con *PIK3CA* (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

[000209] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar hipertensión pulmonar, como una hipertensión pulmonar arterial, que comprender administrarle a un sujeto un compuesto o composición proporcionado.

[000210] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona métodos para tratar degeneración macular relacionada con la edad o edema macular diabético, que comprender administrarle a un sujeto un compuesto o composición proporcionado.

[000211] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos o composiciones para su uso en la fabricación de un medicamento. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados son útiles en la fabricación de un medicamente para tratar una enfermedad, trastorno o afección asociada con o mejorada por una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS,

HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) es capaz de unirse a un dominio de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, se selecciona una GTPasa pequeña entre las proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, se selecciona una proteína RAS entre las proteínas HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS mutante. En algunas modalidades, una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS o KRAS) comprende una mutación en el codón 12 (por ejemplo, G12), el codón 13 (por ejemplo, G13) o el codón 61 (por ejemplo, Q61). En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados son útiles en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados son útiles en la fabricación de un medicamento para tratar un cáncer u otra indicación descritos en este documento.

[000212] En algunas modalidades, la presente divulgación proporciona compuestos o composiciones para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección en un sujeto que lo necesita. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones

proporcionados son útiles en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección asociada con o mejorada por una interacción entre una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) y una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, una GTPasa pequeña (por ejemplo, Rac1, CDC42 o una proteína RAS como KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1) es capaz de unirse a un dominio de unión a RAS (RBD) de una proteína PI3Kα. En algunas modalidades, se selecciona una GTPasa pequeña entre las proteínas Rac1, CDC42 y RAS. En algunas modalidades, se selecciona una proteína RAS entre las proteínas HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína RAS es una proteína RAS mutante. En algunas modalidades, una proteína RAS (por ejemplo, HRAS, NRAS o KRAS) comprende una mutación en el codón 12 (por ejemplo, G12), el codón 13 (por ejemplo, G13) o el codón 61 (por ejemplo, Q61). En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G13D y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína NRAS comprende una mutación G12D, G12V, G13D y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H. En algunas modalidades, una proteína HRAS comprende una mutación G12V, G13R y/o Q61R. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα de tipo salvaje. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα es una proteína PI3Kα mutante. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, una proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados son útiles para tratar una enfermedad, trastorno o afección descritos en el presente. En algunas modalidades, los compuestos o composiciones proporcionados son útiles para tratar un cáncer u otra indicación como se describe en este

documento.

[000213] En algunas modalidades, un compuesto o composición proporcionados se administra como parte de una terapia combinada. Tal como se utiliza en este documento, el término “terapia combinada” se refiere a aquellas situaciones en las que un sujeto está expuesto simultáneamente a dos o más regímenes terapéuticos o profilácticos (por ejemplo, dos o más agentes terapéuticos o profilácticos). En algunas modalidades, los dos o más regímenes pueden administrarse simultáneamente. En algunas modalidades, dichos regímenes pueden administrarse secuencialmente (por ejemplo, todas las “dosis” de un primer régimen se administran antes de la administración de cualquier dosis de un segundo régimen); en algunas modalidades, dichos agentes se administran en regímenes de dosificación superpuestos. En algunas modalidades, la “administración” de la terapia combinada puede implicar la administración de uno o más agentes o modalidades a un sujeto que recibe el otro agente o modalidad en la combinación. Para mayor claridad, la terapia combinada no requiere que los agentes individuales se administren juntos en una sola composición (o incluso necesariamente al mismo tiempo), aunque, en algunas modalidades, dos o más agentes pueden administrarse juntos en una composición combinada.

[000214] En algunas modalidades, un compuesto o composición proporcionados se administra a un sujeto que está recibiendo o ha recibido uno o más agentes terapéuticos adicionales (por ejemplo, un agente anticancerígeno y/o una terapia para abordar uno o más efectos secundarios de dicha terapia anticancerígena, o de otro modo para proporcionar cuidados paliativos). Los agentes anticancerígenos ilustrativos incluyen, entre otros, un agente alquilante, un antimitótico, un inhibidor de puntos de control, un antimetabolito, un alcaloide vegetal, un terpenoide, un agente citotóxico, un antibiótico, un inhibidor de la topoisomerasa, un inhibidor de la aromatasa, un inhibidor de la angiogénesis, un antiesteroide, un antiandrógeno, un inhibidor de mTOR, anticuerpos monoclonales, un inhibidor de la quinasa, un inhibidor de HIF2α o un inhibidor de la tirosina quinasa. Un agente alquilante puede ser, por ejemplo, armustina, clorambucilo (LEUKERAN), cisplatino (PLATIN), carboplatino (PARAPLATIN), oxaliplatino (ELOXATIN), estreptozocina (ZANOSAR), busulfán (MYLERAN), dacarbazina, ifosfamida, lomustina (CCNU), melfalán (ALKERAN), procarbazina (MATULAN), temozolomida (TEMODAR), tiotepa o ciclofosfamida (ENDOXAN). Un antimetabolito puede ser, por ejemplo, cladribina (LEUSTATIN), mercaptopurina (PURINETHOL), tioguanina, pentostatina (NIPENT),

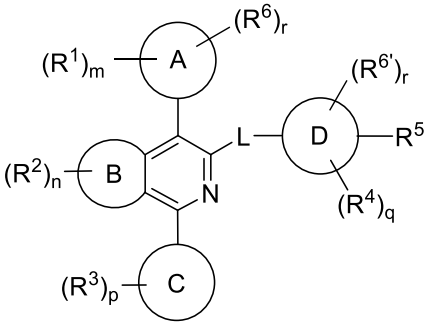
arabinósido de citosina (citarabina, ARA-C), gemcitabina (GEMZAR), fluorouracilo (5-FU, CARAC), capecitabina (XELODA), leucovorina (FUSILEY), metotrexato (RHEUMATREX) o raltitrexed. Un antimitótico puede ser, por ejemplo, un taxano como docetaxel (TAXITERE) o paclitaxel (ABRAXANE, TAXOL), o un alcaloide de la vinca como vincristina (ONCOVIN), vinblastina, vindesina o vinorelbina (NAVELBINE). Un inhibidor de puntos de control puede ser un anticuerpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 como pembrolizumab (KEYTRUDA), nivolumab (OPDIVO), MEDI4736 o MPDL3280A; anticuerpo anti-CTLA-4 ipilimumab (YERVOY); o un agente que se dirige a LAG3 (proteína del gen 3 de activación de linfocitos), KIR (receptor similar a inmunoglobulina de células asesinas), 4-1BB (miembro 9 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral), TIM3 (inmunoglobulina de células T y dominio de mucina que contiene-3) o 0X40 (miembro 4 de la superfamilia del receptor del factor de necrosis tumoral). Un inhibidor de la topoisomerasa puede ser, por ejemplo, camptotecina (CTP), irinotecán (CAMPTOSAR), topotecán (HYCAMTIN), tenipósido (VUMON) o etopósido (EPOSIN). Un antibiótico citotóxico puede ser, por ejemplo, actinomicina D (dactinomicina, COSMEGEN), bleomicina (BLENOXANE), doxorrubicina (ADRIAMYCIN), daunorrubicina (CERUBIDINE), epirrubicina (ELLENCE), fludarabina (FLUDARA), idarrubicina, mitomicina (MITOSOL), mitoxantrona (NOYANTRONE) o plicamicina. Un inhibidor de la aromatasa puede ser, por ejemplo, aminoglutetimida, anastrozol (ARIMIDEX), letrozol (FEMARA), vorozol (RIYIZOR) o exemestano (AROMASIN). Un inhibidor de la angiogénesis puede ser, por ejemplo, genisteína, sunitinib (SUTENT) o bevacizumab (AYASTIN). Un antiesteroide o antiandrógeno puede ser, por ejemplo, aminoglutetimida (CYTADREN), bicalutamida (CASODEX), ciproterona, flutamida (EULEXIN) o nilutamida (NILANDRON). Un inhibidor de la tirosina quinasa puede ser, por ejemplo, imatinib (GLEEVEC), erlotinib (TARCEVA), afatinib (GILOTRIF), lapatinib (TYKERB), sorafenib (NEXAVAR) o axitinib (INLYTA). Un inhibidor de mTOR puede ser, por ejemplo, everolimus, temsirolimus (TORISEL) o sirolimus. El anticuerpo monoclonal puede ser, por ejemplo, trastuzumab (HERCEPTIN) o rituximab (RITUXAN). Un inhibidor de quinasa puede ser, por ejemplo, un inhibidor de BRAF, un inhibidor de MEK o un inhibidor de KRAS (por ejemplo, un inhibidor de KRAS G12C, tal como sotorasib, adagrasib o BBO-8520). Ejemplos adicionales de agentes que pueden ser útiles en combinación con un compuesto proporcionado en este documento incluyen, entre otros, amsacrina; vacuna de Bacillus Calmette-Guerin (BCG); buserelina (ETILAMIDA); cloroquina (ARALEN); clodronato, pamidronato y otros

bifosfonatos; colchicina; demetoxiviridina; dicloroacetato; estramustina; filgrastim (NEUPOGEN); fludrocortisona (FLORINEF); goserelina (ZO'ADEX); interferón; leucovorina; leuprolida (LUPRON); levamisol; lonidamina; mesna; metformina; mitotano (o,r'-DDD, LYSODREN); nocodazol; octreótido (SANDOSTATIN); perifosina; porfímero (particularmente en combinación con foto y radioterapia); suramina; tamoxifeno; dicloruro de titanoceno; tretinoína; esteroides anabólicos como la fluoximesterona (HALOTESTIN); estrógenos como el estradiol, el dietilestilbestrol (DES) y el dienestrol; progestinas como el acetato de medroxiprogesterona (MPA) y el megestrol; y testosterona.

Modalidades ilustrativas

[000215] Las siguientes modalidades numeradas, si bien no son limitativas, son ejemplos de ciertos aspectos de la presente divulgación:

[000216] 1. Un compuesto de la fórmula I:



(I)

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo C se selecciona entre fenilo, anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico

de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

y cuando L es alquinilo C_{2-5}, entonces el anillo D puede estar ausente;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, $-(CH_2)_xC(O)OR$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, -C(O)Cy, y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e

independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0 o 1;

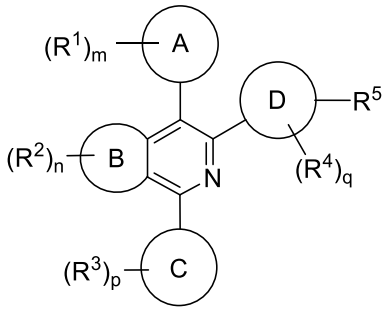
cada x es independientemente 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

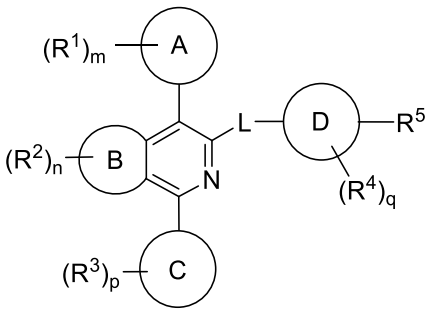
[000217] 2. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es de Fórmula IC:



(IC)

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

[000218] 3. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es de Fórmula ID:

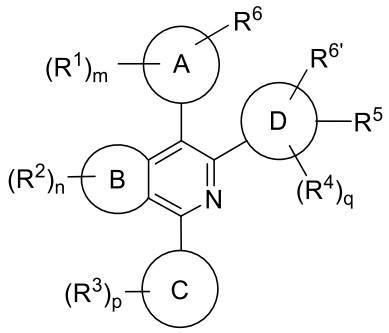


(ID)

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

L es una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-.

[000219] 4. El compuesto de la modalidad 1, en donde el compuesto es de Fórmula IE:



(IE)

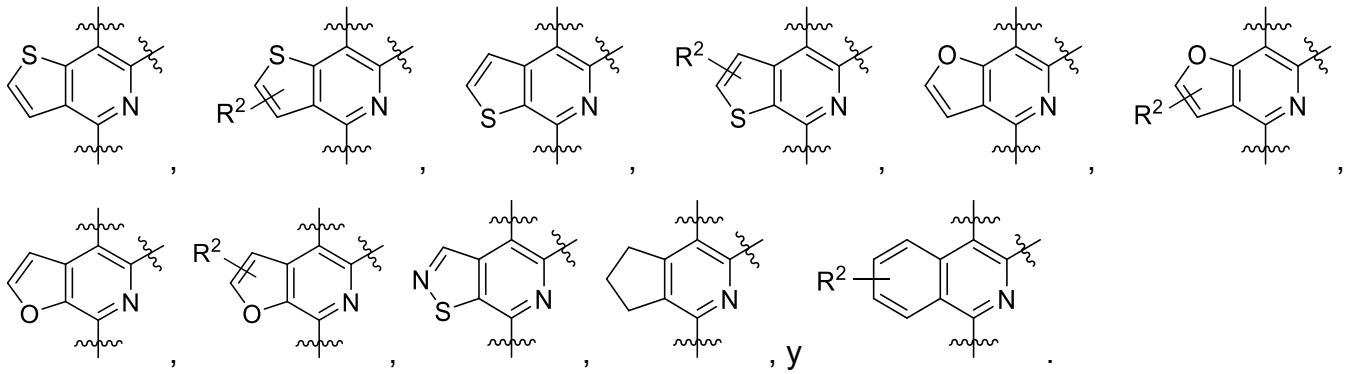
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

[000220] 5. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-4, en donde el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo carbocíclico de 5 miembros.

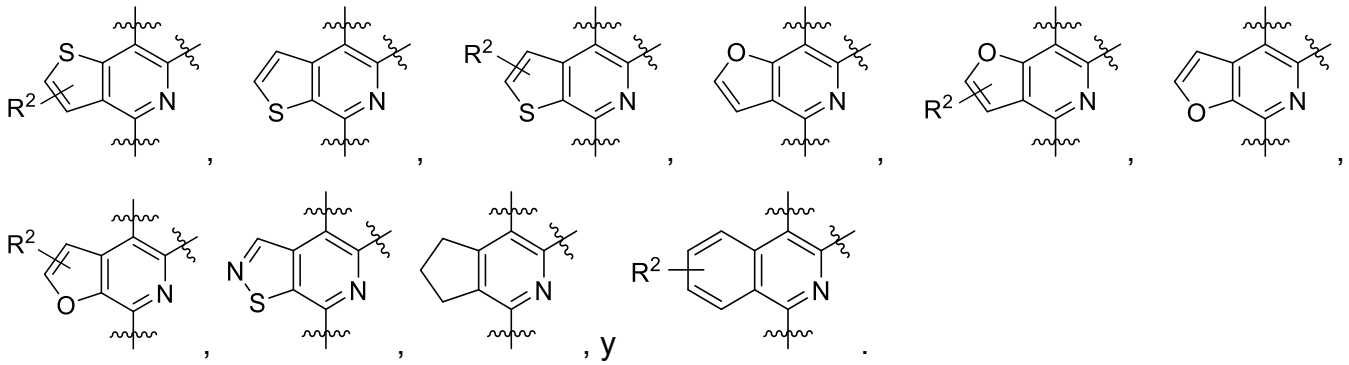
[000221] 6. El compuesto de la modalidad 5, en donde el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000222] 7. El compuesto de la modalidad 5, en donde el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 miembros.

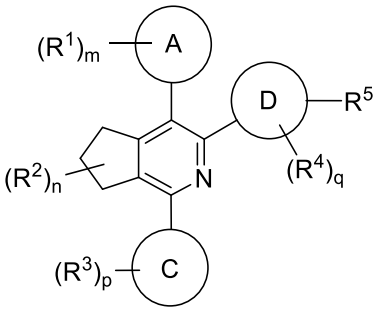
[000223] 8. El compuesto de cualquiera de las modalidad 1-4, en donde el anillo B se selecciona entre:



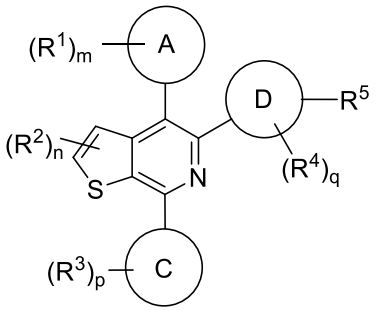
[000224] 9. El compuesto de la modalidad 8, en donde el anillo B se selecciona entre:



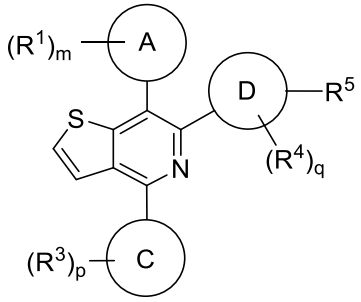
[000225] 10. El compuesto de la modalidad 1 o 2, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-a, IC3-b, IC3-c, IC3-d, IC3-e, IC3-f, o IC3-g:



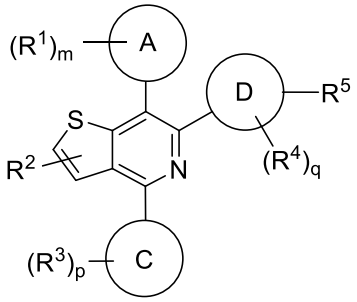
IC3-a



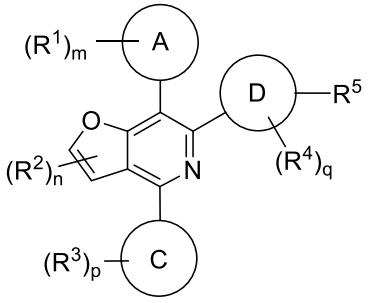
IC3-b



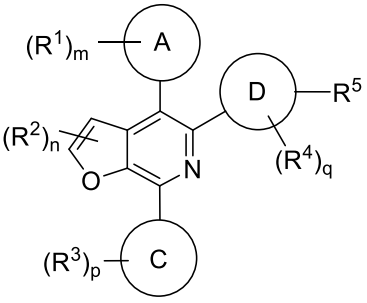
IC3-c



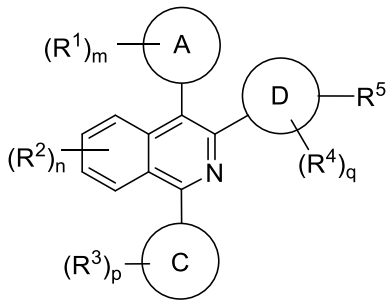
IC3-d



IC3-e



IC3-f



IC3-g

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

[000226] 11. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-a o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000227] 12. El compuesto de la modalidad 11, en donde el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P1.

[000228] 13. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-b o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000229] 14. El compuesto de la modalidad 13, en donde el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P2.

[000230] 15. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000231] 16. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-d o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000232] 17. El compuesto de la modalidad 16, en donde el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P3.

[000233] 18. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-e o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000234] 19. El compuesto de la modalidad 18, en donde el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P4.

[000235] 20. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000236] 21. El compuesto de la modalidad 10, en donde el compuesto es de Fórmula IC3-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

[000237] 22. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-21, en donde cada R^2 se

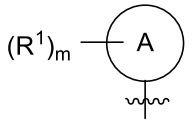
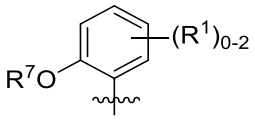
selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6}.

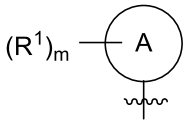
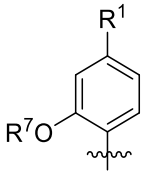
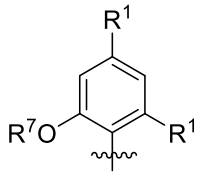
[000238] 23. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-22, en donde n es 0 o 1.

[000239] 24. El compuesto de la modalidad 23, en donde n es 1.

[000240] 25. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-24, en donde al menos un R^1 es $–OR^7$.

[000241] 26. El compuesto de la modalidad 25, en donde un R^1 es $–OR^7$ y cualquier otro grupo R^1 es halógeno.

[000242] 27. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-26, en donde un resto  es  .

[000243] 28. El compuesto de la modalidad 27, en donde un resto  es  o  .

[000244] 29. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-28, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR.

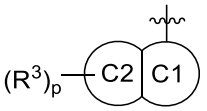
[000245] 30. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-29, en donde m es 2 o 3.

[000246] 31. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde el anillo C se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000247] 32. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde el Anillo C se selecciona entre anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo

heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000248] 33. El compuesto de la modalidad 32, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000249] 34. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-30, en donde el anillo C sustituido con grupos p R^3 es 

, en donde:

El anillo C1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo C1 está fusionado al anillo C2; y

El anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000250] 35. El compuesto de la modalidad 34, en donde el Anillo C1 es un fenilo, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

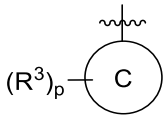
[000251] 36. El compuesto de la modalidad 34, en donde el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o

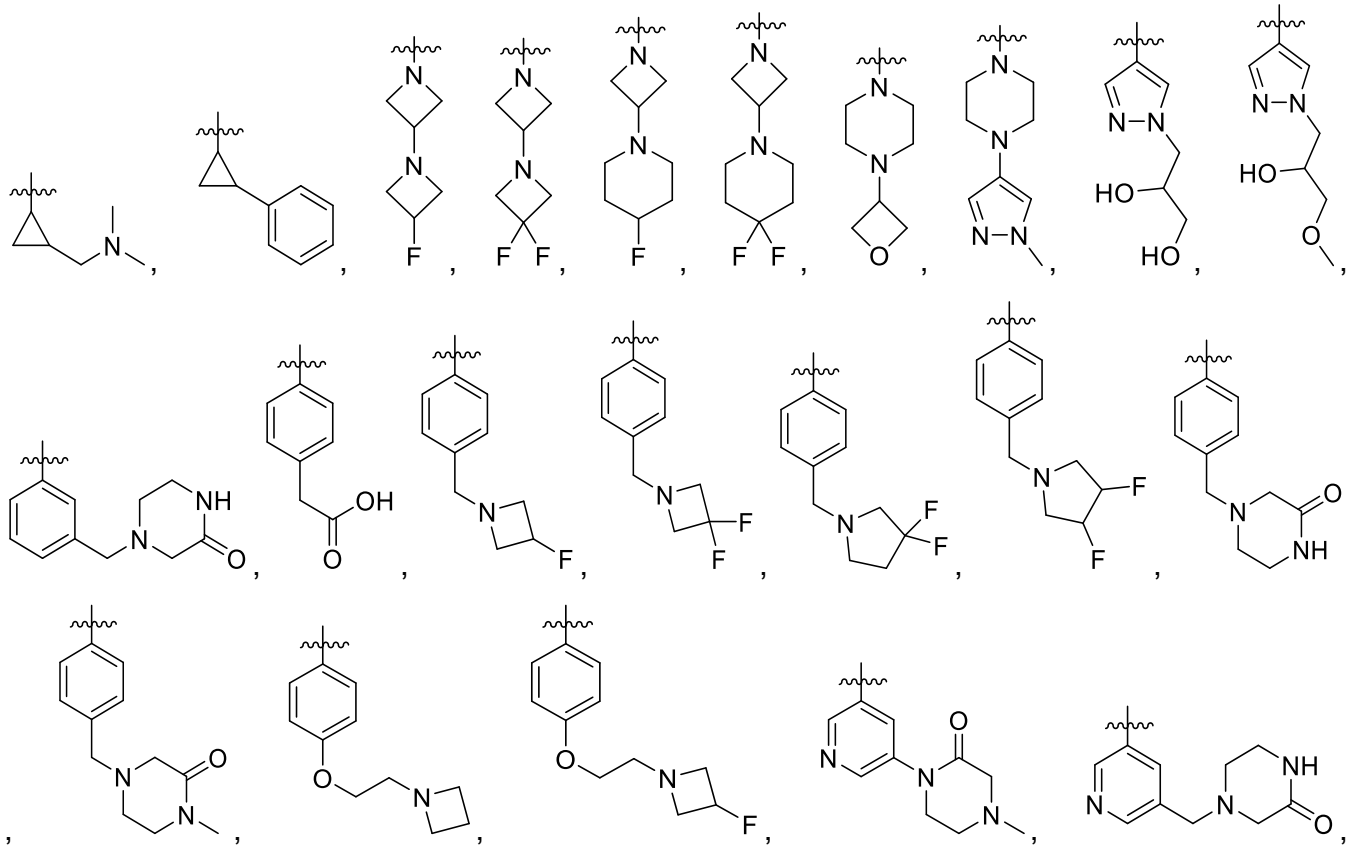
un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

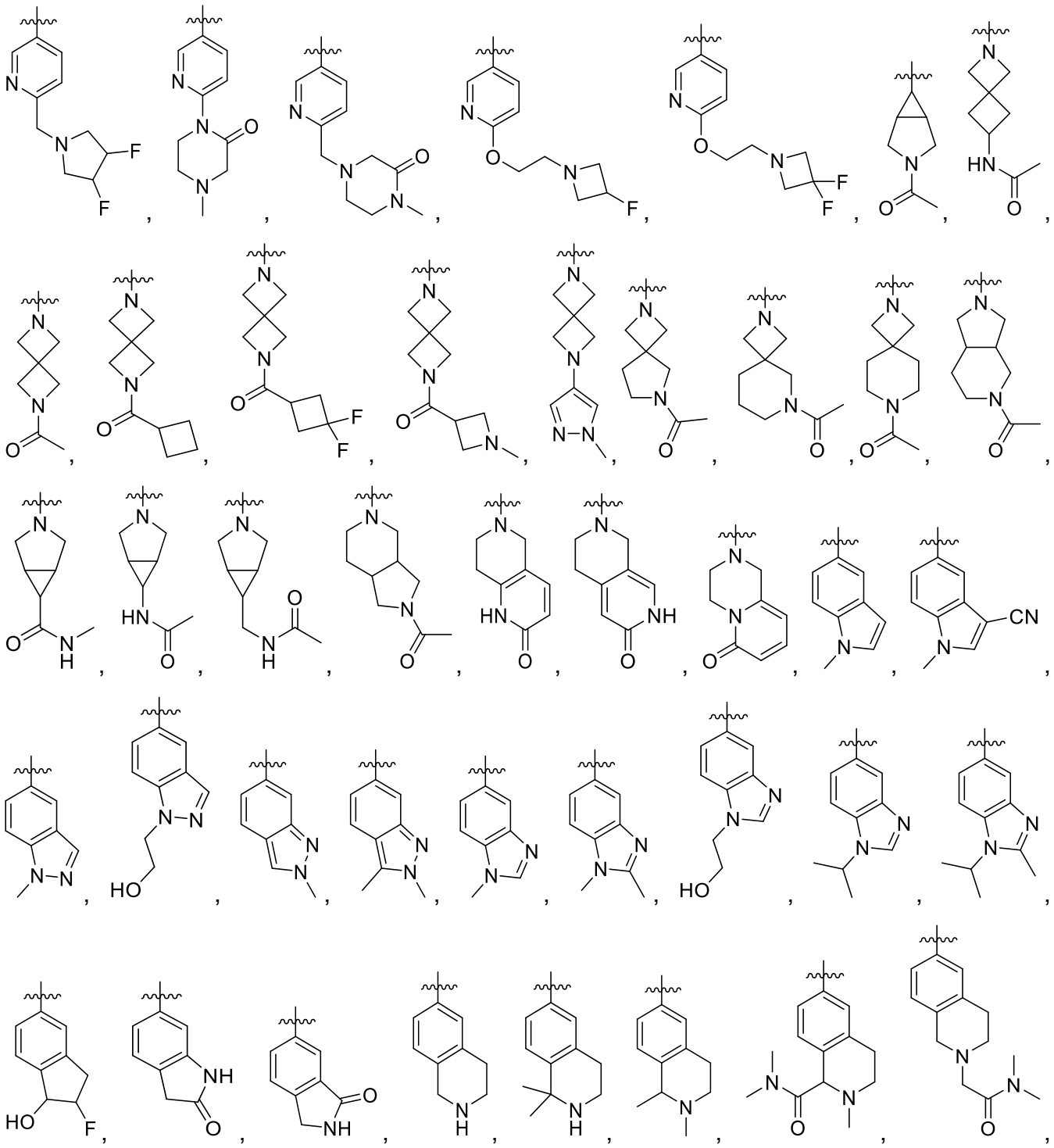
[000252] 37. El compuesto de la modalidad 34, en donde el Anillo C1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros o anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

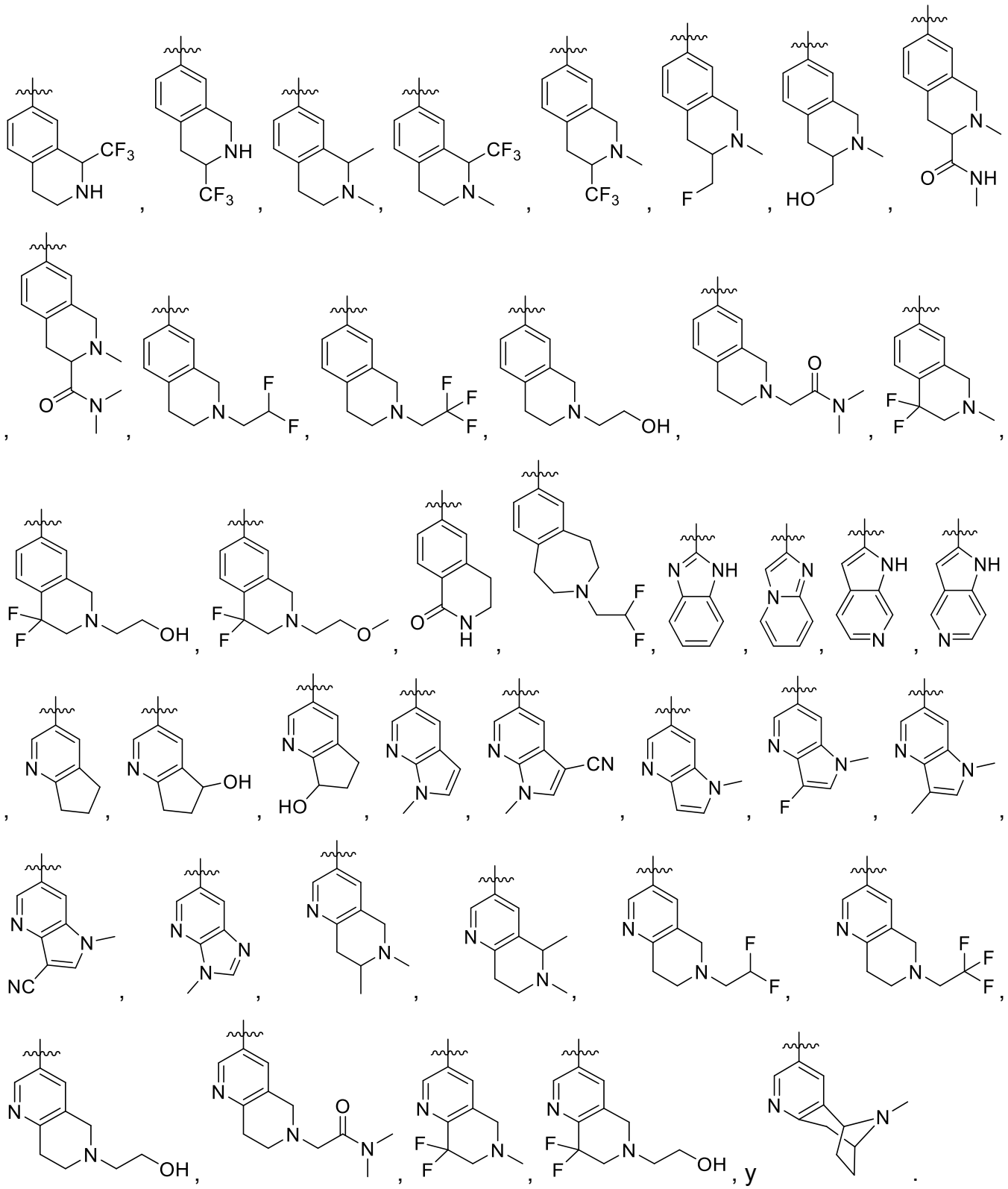
[000253] 38. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-37, en donde cada R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, $-C(O)N(R)_2$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[000254] 39. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-38, en donde p es 1, 2 o 3.

[000255] 40. El compuesto de cualquiera de las modalidad 1-39, en donde un resto  se selecciona entre:







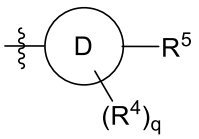
[000256] 41. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el anillo D se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

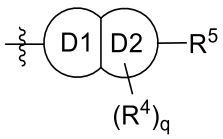
[000257] 42. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde el anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo carbocíclico policíclico, y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000258] 43. El compuesto de la modalidad 42, en donde el Anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000259] 44. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde un resto



es



, en donde:

El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

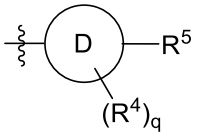
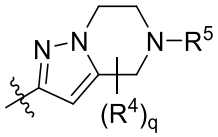
en donde el anillo D1 está fusionado al anillo D2; y

El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000260] 45. El compuesto de la modalidad 44, en donde el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre

nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000261] 46. El compuesto de la modalidad 44, en donde el Anillo D1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

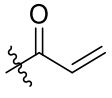
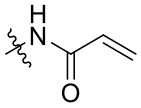
[000262] 47. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-40, en donde un resto  es  .

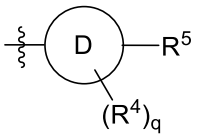
[000263] 48. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-47, en donde cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

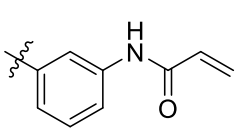
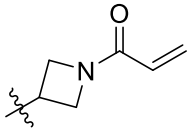
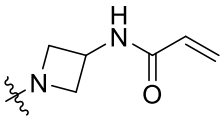
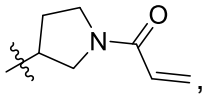
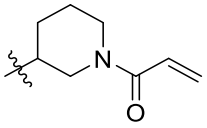
[000264] 49. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-48, en donde q es 0 o 1.

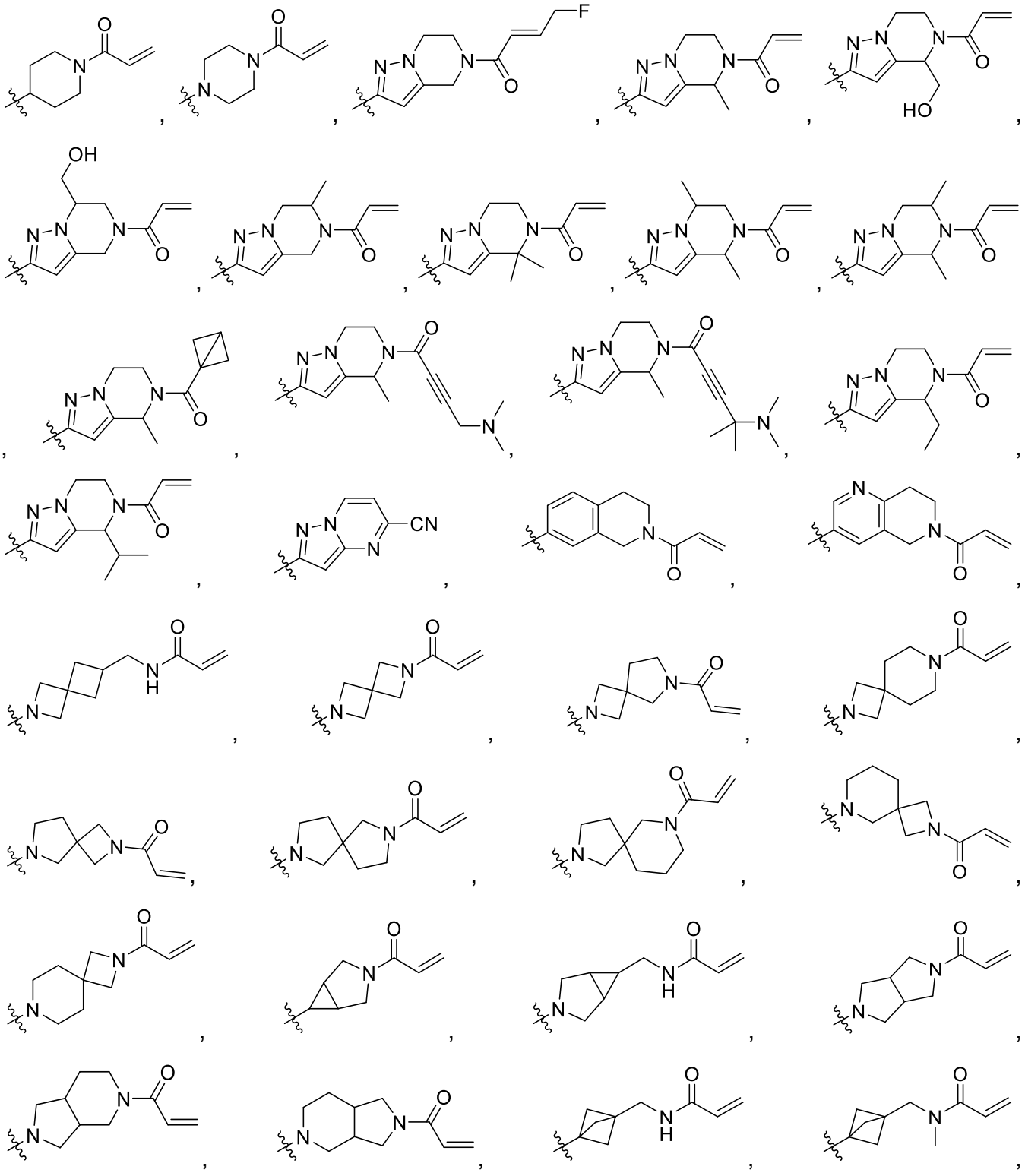
[000265] 50. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-49, en donde R^5 es $-C(O)R^9$ o $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$.

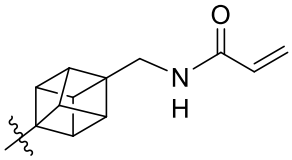
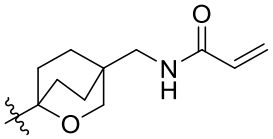
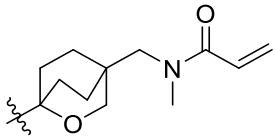
[000266] 51. El compuesto de cualquiera de modalidades 1-50, en donde R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

[000267] 52. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-51, en donde R^5 es  o  .

[000268] 53. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-52, en donde un resto  se selecciona entre:

 ,  ,  ,  ,  ,




, 
, y 
.

[000269] 54. El compuesto de la modalidad 1 o 3, en donde L es una cadena de hidrocarburo C_{2-6} bivalente, lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace.

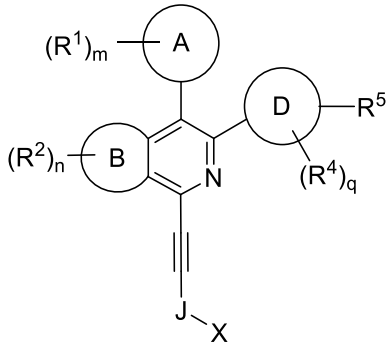
[000270] 55. El compuesto de la modalidad 1 o 3, en donde L es una cadena de hidrocarburo C_{1-2} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-.

[000271] 56. El compuesto de la modalidad 1 o 4, en donde R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{5-6} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-.

[000272] 57. El compuesto de la modalidad 56, en donde R^6 y $R^{6'}$ están conectados con: -$O(CH_2)_5$-, -$O(CH_2)_4$-, u –$O(CH_2)_3OCH_2$-.

[000273] 58. El compuesto de cualquiera de las modalidades 1-57, en donde cada R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

[000274] 59. Un compuesto de la fórmula II:



(II)

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo y un anillo heteroarilo bicíclico de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

J es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada;

X es –OR, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

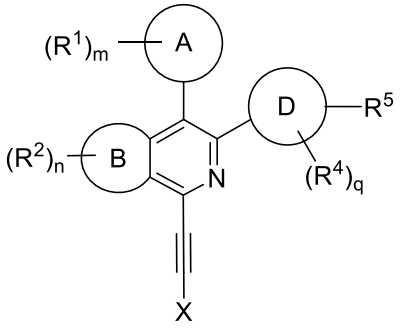
n es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

[000275] 60. El compuesto de la modalidad 63, en donde el compuesto es de Fórmula IIF:

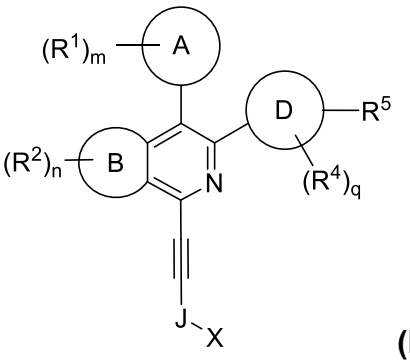


(IIF)

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

X es -C(O)N(R)$_2$ o un grupo opcionalmente sustituido selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000276] 61. El compuesto de la modalidad 59, en donde el compuesto es de Fórmula IIG:



(IIG)

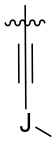
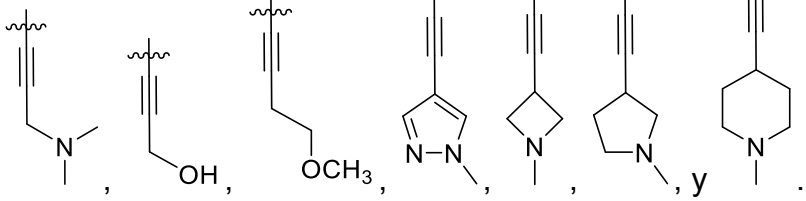
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

J es una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada; y

X es –OR o -N(R)$_2$.

[000277] 62. El compuesto de las modalidades 59 o 60, en donde X es un grupo seleccionado de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros

que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}.

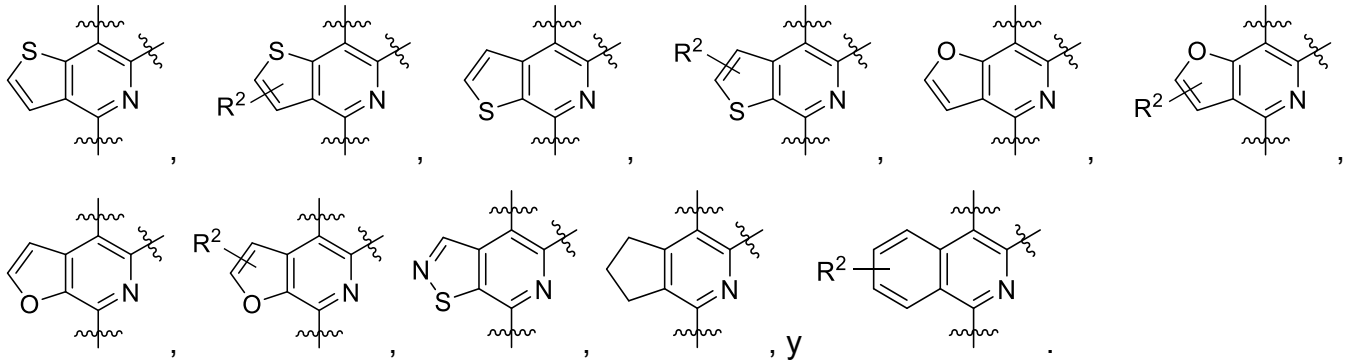
[000278] 63. El compuesto de cualquiera de las modalidad 59-62, en donde un resto  se selecciona entre:  .

[000279] 64. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-63, en donde el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo carbocíclico de 5 miembros.

[000280] 65. El compuesto de la modalidad 64, en donde el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000281] 66. El compuesto de la modalidad 64, en donde el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 miembros.

[000282] 67. El compuesto de cualquiera de las modalidad 59-66, en donde el anillo B se selecciona entre:



[000283] 68. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-67, en donde cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6}.

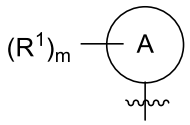
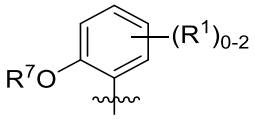
[000284] 69. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-68, en donde n es 0 o 1.

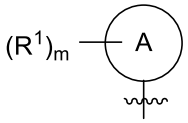
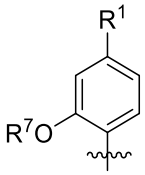
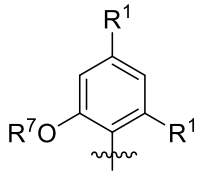
[000285] 70. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-69, en donde el anillo A es

fenilo.

[000286] 71. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-70, en donde al menos un R^1 es $–OR^7$.

[000287] 72. El compuesto de la modalidad 71, en donde un R^1 es $–OR^7$ y cualquier otro grupo R^1 es halógeno.

[000288] 73. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-72, en donde un resto  es  .

[000289] 74. El compuesto de la modalidad 73, en donde un resto  es  o  .

[000290] 75. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-74, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR.

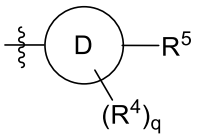
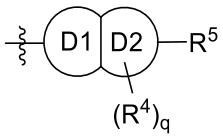
[000291] 76. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-75, en donde m es 2 o 3.

[000292] 77. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-76, en donde el anillo D se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000293] 78. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-76, en donde el anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo carbocíclico policíclico, y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000294] 79. El compuesto de la modalidad 78, en donde el Anillo D se selecciona de un anillo

heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000295] 80. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-76, en donde un resto  es  , en donde:

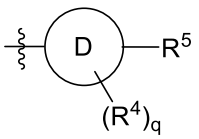
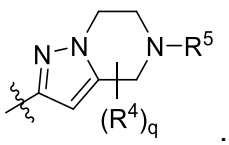
El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo D1 está fusionado al anillo D2; y

El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000296] 81. El compuesto de la modalidad 80, en donde el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

[000297] 82. El compuesto de la modalidad 80, en donde el Anillo D1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

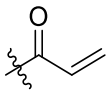
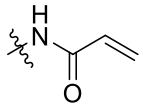
[000298] 83. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-82, en donde un resto  es  .

[000299] 84. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-83, en donde cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

[000300] 85. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-84, en donde q es 0 o 1.

[000301] 86. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-85, en donde R^5 es $-C(O)R^9$ o $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$.

[000302] 87. El compuesto de cualquiera de modalidades 59-86, en donde R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

[000303] 88. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-87, en donde R^5 es  o  .

[000304] 89. El compuesto de cualquiera de las modalidades 59-88, en donde cada R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

[000305] 90. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

[000306] 91. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las modalidades 1-90, o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

[000307] 92. Un método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

[000308] 93. El método de la modalidad 92, en donde el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección mejorada por la interrupción, inhibición y/o prevención de una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα.

[000309] 94. El método de la modalidad 93, en donde la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42 o una proteína RAS.

[000310] 95. El método de la modalidad 94, en donde la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

[000311] 96. El método de la modalidad 95, en donde la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

[000312] 97. El método de cualquiera de las modalidades 92-96, en donde el sujeto tiene un cáncer.

[000313] 98. Un método para tratar un cáncer, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000314] 99. El método de la modalidad 97 o 98, en donde el cáncer está asociado con y/o caracterizado por la activación aberrante de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

[000315] 100. El método de la modalidad 99, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000316] 101. El método de la modalidad 100, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000317] 102. El método de cualquiera de las modalidades 97 a 101, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

[000318] 103. El método de la modalidad 102, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

[000319] 104. El método de la modalidad 102 o 103, en donde la proteína RAS es KRAS.

[000320] 105. El método de la modalidad 104, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000321] 106. El método de la modalidad 105, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

[000322] 107. El método según la modalidad 102 o 103, en donde la proteína RAS es HRAS.

[000323] 108. El método según la modalidad 107, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000324] 109. El método según la modalidad 102 o 103, en donde la proteína RAS es NRAS.

[000325] 110. El método según la modalidad 109, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R,

G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000326] 111. El método según cualquiera de las modalidades 97-110, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer colorrectal; cáncer de intestino; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC)), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos.

[000327] 112. El método según la modalidad 111, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

[000328] 113. El método según cualquiera de las modalidades 97-112, en donde el cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas).

[000329] 114. El método según cualquiera de las modalidades 97-113, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de proteína PTEN.

[000330] 115. El método según cualquiera de las modalidades 92-114, en donde el sujeto se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento para el cáncer.

[000331] 116. El método según cualquiera de las modalidades 92-115, en donde el sujeto se ha entrado previamente en remisión de cáncer.

[000332] 117. Un método para tratar un trastorno metabólico, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000333] 118. El método según la modalidad 117, en donde el trastorno metabólico se selecciona entre hiperinsulinemia y diabetes tipo 2.

[000334] 119. Un método para tratar una RASopatía, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000335] 120. El método según la modalidad 119, en donde la RASopatía se selecciona entre neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa y síndrome de Legius.

[000336] 121. Un método para tratar un trastorno o afección vascular, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000337] 122. El método según la modalidad 121, en donde el trastorno o afección vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

[000338] 123. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000339] 124. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα que comprende poner en contacto una célula que contiene la GTPasa pequeña y la proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000340] 125. Un método que comprende poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

[000341] 126. El método de la modalidad 124 o 125, en donde la célula está incluida en un sujeto.

[000342] 127. El método de cualquiera de las modalidades 123-126, en donde la GTPasa pequeña está seleccionada de Rac1, CDC42 y una proteína RAS.

[000343] 128. El método de la modalidad 127, en donde la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

[000344] 129. El método de la modalidad 128, en donde la proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1.

[000345] 130. El método de la modalidad 129, en donde la proteína RAS es KRAS.

[000346] 131. El método de la modalidad 130, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000347] 132. El método de la modalidad 131, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

[000348] 133. El método según la modalidad 129, en donde la proteína RAS es HRAS.

[000349] 134. El método según la modalidad 133, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000350] 135. El método según la modalidad 129, en donde la proteína RAS es NRAS.

[000351] 136. El método según la modalidad 135, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000352] 137. Un compuesto según cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso como medicamento.

[000353] 138. El uso de un compuesto según cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento.

[000354] 139. El compuesto o uso según la modalidad 137 o 138, en donde el medicamento es para tratar un cáncer.

[000355] 140. El compuesto o uso según la modalidad 139, en donde el cáncer está asociado con y/o caracterizado por la activación aberrante de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

[000356] 141. El compuesto o uso según la modalidad 140, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K,

H1047R y/o H1047L.

[000357] 142. El compuesto o uso según la modalidad 141, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000358] 143. El compuesto o uso según cualquiera de las modalidades 139-142, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

[000359] 144. El compuesto o uso según la modalidad 143, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

[000360] 145. El compuesto o uso según la modalidad 143 o 144, en donde la proteína RAS es KRAS.

[000361] 146. El compuesto o el uso según la modalidad 145, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000362] 147. El compuesto o uso según la modalidad 146, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

[000363] 148. El compuesto o uso según la modalidad 143 o 144, en donde la proteína RAS es HRAS.

[000364] 149. El compuesto según la modalidad 148, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000365] 150. El compuesto o uso según la modalidad 143 o 144, en donde la proteína RAS es NRAS.

[000366] 151. El compuesto o el uso según la modalidad 150, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000367] 152. El compuesto o el uso según cualquiera de las modalidades 139-151, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer colorrectal; cáncer de intestino; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro,

médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC)), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos.

[000368] 153. El compuesto o el uso según la modalidad 152, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

[000369] 154. El compuesto o el uso según cualquiera de las modalidades 139-151, en donde el cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas).

[000370] 155. El compuesto o uso según cualquiera de las modalidades 139-151, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en o una eliminación de una proteína PTEN.

[000371] 156. El compuesto o uso según la modalidad 137 o 138, en donde el medicamento es para tratar una afección metabólica, una RASopatía o un trastorno vascular.

[000372] 157. El compuesto o el uso según la modalidad 156, en donde: (i) la enfermedad metabólica se selecciona de hiperinsulemia y diabetes tipo 2; (ii) la RASopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación capilar malformación-arteriovenosa, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); o anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

[000373] 158. Un compuesto según cualquiera de las modalidades 1-90 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

[000374] 159. El compuesto para el uso según la modalidad 158 para el uso en el tratamiento de un cáncer.

[000375] 160. El compuesto para el uso según la modalidad 159, en donde el cáncer está asociado con y/o caracterizado por la activación aberrante de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

[000376] 161. El compuesto para el uso según la modalidad 160, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000377] 162. El compuesto para el uso según la modalidad 161, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

[000378] 163. El compuesto para el uso según cualquiera de las modalidades 159-162, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

[000379] 164. El compuesto para el uso según la modalidad 163, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

[000380] 165. El compuesto para el uso según la modalidad 163 o 164, en donde la proteína RAS es KRAS.

[000381] 166. El compuesto para el uso según la modalidad 165, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000382] 167. El compuesto para el uso según la modalidad 166, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

[000383] 168. El compuesto para el uso según la modalidad 163 o 164, en donde la proteína RAS es HRAS.

[000384] 169. El compuesto para el uso según la modalidad 168, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000385] 170. El compuesto para el uso según la modalidad 163 o 164, en donde la proteína RAS es NRAS.

[000386] 171. El compuesto para el uso según la modalidad 170, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

[000387] 172. El compuesto para el uso según cualquiera de las modalidades 159-171, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer

colorrectal; cáncer de intestino; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC)), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos.

[000388] 173. El compuesto para el uso según la modalidad 172, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

[000389] 174. El compuesto para el uso según cualquiera de las modalidades 159-173, en donde el cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas).

[000390] 175. El compuesto para el uso según cualquiera de las modalidades 159-174, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en o una eliminación de una proteína PTEN.

[000391] 176. El compuesto para el uso según la modalidad 158 para el uso en el tratamiento de una afección metabólica, una RASopatía o un trastorno vascular.

[000392] 177. El compuesto para el uso según la modalidad 176, en donde: (i) la enfermedad metabólica se selecciona de hiperinsulemia y diabetes tipo 2; (ii) la RASopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación capilar malformación-arteriovenosa, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía

vascular fibroadiposa (FAVA)).

EJEMPLOS

[000393] Como se describe en los ejemplos a continuación, en determinadas modalidades ilustrativas, los compuestos se preparan de acuerdo con los siguientes procedimientos generales. Se apreciará que, aunque los métodos generales describen la síntesis de ciertos compuestos de la presente divulgación, los siguientes métodos generales y otros métodos conocidos por una persona con conocimientos ordinarios en la técnica se pueden aplicar a todos los compuestos y subclases y especies de cada uno de estos compuestos, como se describe en este documento.

[000394] Las abreviaturas seleccionadas utilizadas en las secciones anteriores y los ejemplos se resumen en la siguiente tabla:

Abreviaturas	**Plazo**
MeCN	acetonitrilo
cm	centímetro
°C	grados Celsius
°K	grados Kelvin
BINAP	[1,1'-Binaftaleno]-2,2'-diil)bis(difenilfosfano)
DCM	diclorometano
DIAD	azodicarboxilato de diisopropilo
DIEA	N,N-diisopropiletilamina (base de Hünig)
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ESI	espectrometría de masas iónica por electrospray
EtOH	etanol
EtOAc, EA	acetato de etilo
g	gramo
Hz	hercios
HATU	Hexafluorofosfato azabenzotriazol tetrametil uronio
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
HTRF	fluorescencia homogénea resuelta en el tiempo

Abreviaturas	Plazo
h	hora
kDa	kilodalton
LC	cromatografía líquida
LCMS	cromatografía líquida-espectrometría de masas
L	litro
MS	espectros de masas
MHz	megahercio
MeOH	metanol
MTBE	metil terc-butil éter
µg	microgramo
µL	microlitro
µM	micromolar
µm	micra
µs	microsegundo
mg	miligramo
ml	mililitro
mm	milímetro
mM	milimolar
mmol	milimol
min	minuto
M	molar
nL	nanolitro
nm	nanómetro
NCS	N-clorosuccinimida
NMP	N-metil-2-pirrolidona
PE:EA	Éter de petróleo: acetato de etilo
ppm	partes por millón
Prep-HPLC	HPLC preparativa
Prep-TLC	cromatografía preparativa en capa ultrafina

Abreviaturas	Plazo
^{1}HNMR	resonancia magnética nuclear de protones
RBD	Dominio de unión de Ras
RP	fase inversa
rpm	revoluciones por minuto
SPR	resonancia de plasmón superficial
THF	tetrahidrofurano
TMS	tetrametilsilano
TLC	cromatografía en capa ultrafina
TEA	trietilamina
TFA	ácido trifluoroacético
TCEP	tris(2-carboxietil)fosfina
UV	ultravioleta
UV/Vis	ultravioleta/visible

Materiales y métodos

[000395] Las separaciones por cromatografía de capa fina preparativa (Prep-TLC) descritas en este documento se realizaron normalmente en placas de 20 x 20 cm (gel de sílice de 500 µm de espesor).

[000396] Las purificaciones cromatográficas se realizaron normalmente utilizando Biotage Isolera. Un sistema automatizado que ejecuta el software Biotage Isolera One 2.0.6 (Biotage LLC, Charlotte, NC). Los caudales eran los valores predeterminados especificados para la columna en uso. La cromatografía de fase inversa se realizó utilizando gradientes de elución de agua y acetonitrilo en columnas KP-C18-HS Flash+ (Biotage LLC) de varios tamaños. La carga típica estuvo entre 1:50 y 1:1000 de muestra cruda: RP SiO_2 en peso. La cromatografía en fase normal se realizó utilizando gradientes de elución de varios disolventes (*por ejemplo*, hexano, acetato de etilo, cloruro de metileno, metanol, acetona, cloroformo, MTBE, etc.). Las columnas eran cartuchos SNAP que contenían KP-SIL o SNAP Ultra (partículas esféricas de 25 µm) de varios tamaños (Biotage LLC). La carga típica estuvo entre 1:10 y 1:150 de muestra cruda: SiO_2 en peso. Alternativamente, se realizó cromatografía en gel de sílice en un sistema de cromatografía flash Biotage Horizon.

[000397] Los análisis de ^{1}H NMR de los intermedios y compuestos ejemplificados se realizaron típicamente en un espectrómetro Bruker Ascend TM 400 (que opera a 400 MHz), un espectrómetro Bruker Ascend 500 MHz Avance Neo (Bruker-Biospin) o un espectrómetro Bruker Avance Neo Nanobay (que opera a 400 MHz) a 298 °K siguiendo el procedimiento operativo estándar sugerido por el fabricante. La frecuencia de referencia se estableció utilizando TMS como estándar interno. Los valores de desplazamiento químico (δ) se informan en partes por millón (ppm) con patrones de división abreviados como: s (singlete), s ancho (singlete ancho), d (doblete), dd (doblete doble), t (triplete) y m (multiplete). La constante de acoplamiento (*J*) se da en Hz. Se utilizaron disolventes deuterados típicos como se indica en los ejemplos individuales.

[000398] Los análisis LCMS se realizaron normalmente utilizando una de las siguientes condiciones:

[000399] (1) Los espectros LCMS se tomaron en un espectrómetro cuadrupolo Agilent Technologies 6120B. La fase móvil para la LC fue acetonitrilo (A) con ácido fórmico al 0,1% y agua (B) con ácido fórmico al 0,1%, y el gradiente de eluyente fue de 5-95% A en 6,0 min, 5%-40% A en 6,0 min, 80-100% A en 6,0 min utilizando una columna capilar poroshell 120 EC-C18 de 50 mm x 3,0 mm x 2,7 µm ; velocidad de flujo: 0,7 ml/min. Los espectros de masas (MS) se midieron mediante espectroscopia de masas de iones por electrospray (ESI). Todas las temperaturas están en grados Celsius (°C) a menos que se indique lo contrario.

[000400] (2) Los espectros LCMS se tomaron en un espectrómetro triple cuadrupolo Agilent Technologies 1290-6420: la fase móvil para el LC fue acetonitrilo (A) con ácido fórmico al 0,05% y agua (B) con ácido fórmico al 0,05%, y el gradiente de eluyente fue de 5-95% A en 5,0 min, utilizando una columna capilar ZORBAX SB-C18 de 50 mm x 2,1 mm x 1,8 µm; velocidad de flujo: 0,3 ml/min. Los espectros de masas (MS) se midieron mediante espectroscopia de masas de iones por electrospray (ESI).

[000401] (3) El análisis LC-MS se realizó utilizando un espectrómetro de masas de cuadrupolo simple Agilent 6120b con un módulo de separación cromatográfica Agilent 1260 infinity II y un detector de matriz de fotodiodos Agilent 1260 infinity II controlado por el software Agilent Chemstation. La columna HPLC utilizada fue una columna Agilent ZORBAX Eclipse XDB-C18 RapidResol de 4,6 mm x 150 mm x 3,5 µm con una fase móvil de agua (0,1 % de ácido fórmico)/MeCN (0,1 % de ácido fórmico) y un gradiente de 5-95 % de MeCN durante 10 minutos

a una velocidad de flujo de 1 ml/min. Se obtuvieron datos de masa precisos utilizando un sistema LCMS orbitrap EMR extractivo plus de Thermo Fisher. Los valores de masa exactos fueron calculados por ChemCalc.

[000402] (4) Los espectros LCMS se tomaron en un Waters Alliance 2695 acoplado a un detector de absorbancia dual Waters 2487 y un espectrómetro de cuadrupolo simple Waters Micro Mass ZQ-2000. La fase móvil para la LC fue acetonitrilo (A) y agua (B) con ácido fórmico al 0,01%, y el gradiente de eluyente fue de 5-100% A en 10,0 minutos utilizando una columna Kromasil 100-5-C18 de 150 mm x 4,6 mm x 5 µm. Los espectros de masas (MS) se midieron mediante espectroscopia de masas de iones por electrospray (ESI).

[000403] (5) Los espectros LCMS se tomaron en el espectrómetro cuadrupolo Waters Micromass-ZQ 2000. La fase móvil para la cromatografía líquida (LC) fue (A) ácido fórmico al 0,1 % en agua; (B) acetonitrilo al 100 %. El gradiente de eluyente fue de 10-90 % B en 10,0 min, 90 % hasta 12 min B, 12-13 min 90-10 % B, 13-15 min 90-10 % B utilizando Phenomenex Gemini-C18 (50 mm x 4,6 mm x 5 µm); caudal: 0,5 ml/min. Los espectros de masas (MS) se midieron mediante espectroscopía de masas iónica por electrospray (ESI).

[000404] Normalmente, las condiciones de espectrometría HPLC analítica fueron las siguientes:

[000405] LC1: Agilent Technologies 1260 Infinity acoplado, Columna: poroshell 120 EC-C18 150 mm x 4,6 mm x 4 µm; Temperatura: 40 °C; Eluyente: 5:95 v/v acetonitrilo/agua + 0,02% ácido trifluoroacético en 20 min; Velocidad de flujo: 1,2 ml/min; Detección: VWD, 190-600 nm.

[000406] LC2: Shimadzu 2010 CHT, columna Waters X-select CSH C18 (150 x 4,6) mm x 3,5 µm, temperatura: 30 °C; amortiguador de acetato de amonio MP-A 10 mM, MP-B: acetonitrilo (100 %), velocidad de flujo: 1,0 ml/min; detección: VWD, 270 nm. Elevación del gradiente: tiempo/B con: 0/5,2/5,20/50,25/50,30/90,35/90,37/05,40/05.

[000407] La HPLC preparativa se llevó a cabo con una de las siguientes condiciones:

[000408] Condición 1: Sistema HPLC preparativo GILSON; Columna: Ultimate XB-C18, 21,2 mm x 250 mm, 5 µm; Fase móvil: Agua con ácido trifluoroacético al 0,1 %; MeCN con ácido trifluoroacético al 0,1 %; Método: Elución en gradiente de 15 minutos; Orgánico inicial: 10 % a 30 %; Orgánico final: 60 % a 80 %; UV1: 240; UV2: 230; Flujo: 15 ml/min.

[000409] Condición 2: Se realizó HPLC preparativa en fase reversa con C18 utilizando un sistema de purificación Waters con detector UV/Vis 2489, módulo de gradiente 2545 y colector

de fracciones III controlado por Waters Chromescope v1.6. La columna de HPLC preparativa utilizada fue una columna Waters XBridge® Prep C18 5 uM OBD™ de 19 x 250 mm con una fase móvil de agua/MeCN o agua (0,1 % TFA)/MeCN (0,1 % TFA).

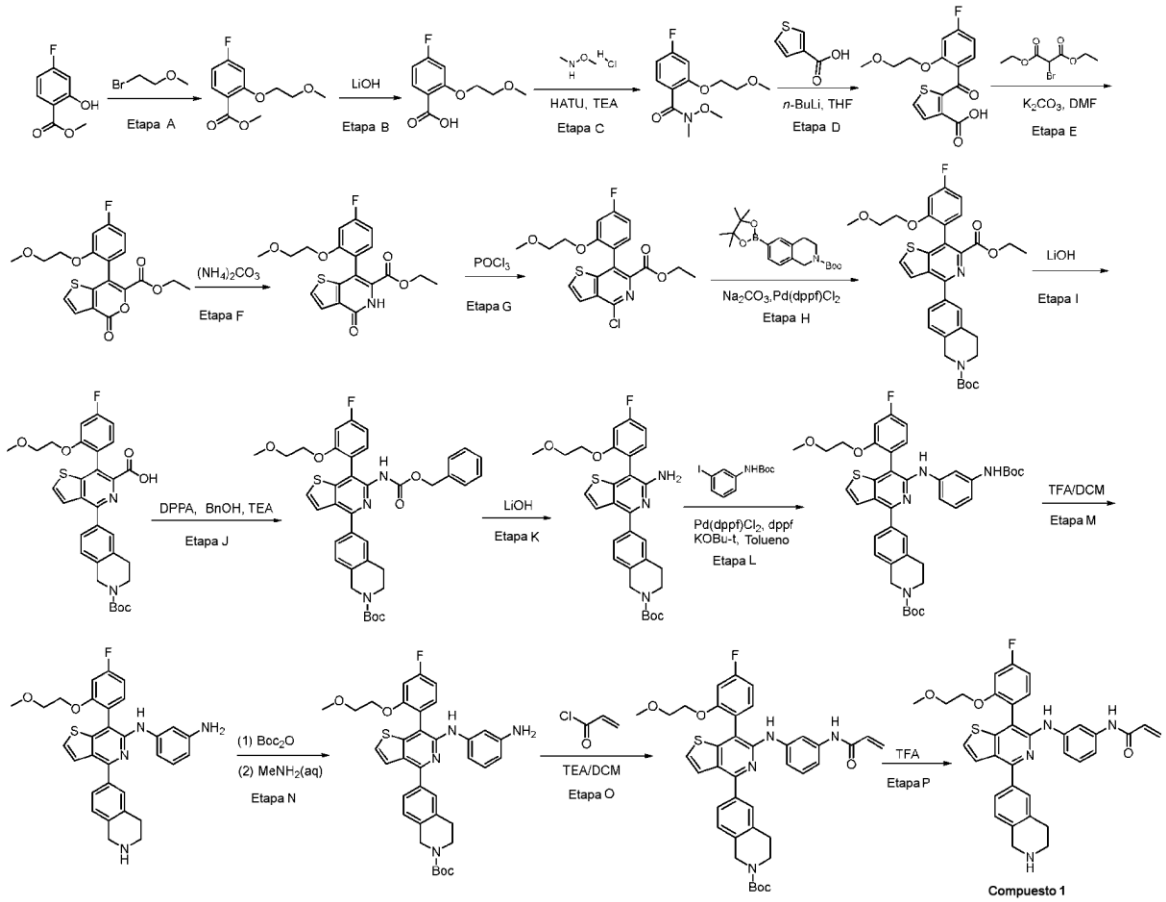
[000410] Condición 3: Sistema de HPLC preparativo Shimadzu; Columna: Phenomenex Luna C18, 21,1 mm × 250 mm, 10 µm; Fase móvil: MP-A, amortiguador de acetato de amonio 10 mM; MP-B: metanol (100%), elución en gradiente de 35 minutos, UV: 254; Flujo: 10 ml/min. Elevación del gradiente: tiempo/concentración B: 0/50,25/90,30/90,32/50,35/50.

[000411] Los nombres de los compuestos se generaron con ChemDraw Professional.

Síntesis de los compuestos proporcionados

[000412] Los compuestos proporcionados en este documento, incluso en varias formas tales como sales, ésteres, tautómeros, profármacos, formas zwitteriónicas, estereoisómeros, etc., se pueden preparar de acuerdo con varios métodos incluidos los que se establecen en los siguientes ejemplos.

Ejemplo sintético 1: Síntesis de *N*-[3-[[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]amino]fenil]prop-2-enamida (**Compuesto 1**)



[000413] Etapa A: Preparación de 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo: A una solución de 4-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (25,0 g, 147 mmol) en MeCN (500 ml) se añadió 1-bromo-2-metoxi-etano (24,5 g, 176 mmol) y carbonato de cesio (97,4 g, 220 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h bajo Ar. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se diluyó con agua (200 ml) y se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas se lavaron con salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo (32,6 g, rendimiento del 97 %) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 229,2 (M+H).

[000414] Etapa B: Preparación de ácido 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoico: A una solución de 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoato de metilo (16,3 g, 71,4 mmol) en THF (82 ml), metanol (27 ml) y agua (27 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (8,55 g, 357 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La reacción se concentró para eliminar THF y metanol y luego se diluyó con agua (150 ml). Se añadió HCl acuoso (3 N) para ajustar el pH a 2. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (70 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera saturada (70 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar ácido 4-fluoro-2- (2-metoxietoxi)benzoico (14,8 g, rendimiento del 97 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,18 (dd, J = 8,8, 6,8 Hz, 1H), 6,80-6,91 (m, 1H), 6,76 (dd, J = 10,0, 2,3 Hz, 1H), 4,34 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,82 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,46 (s, 3H), 2,10 (s, 1H).

[000415] Etapa C: Preparación de 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida: A una solución de ácido 4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoico (10,0 g, 46,7 mmol), clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (5,47 g, 56,0 mmol) y trietilamina (20,0 ml, 140 mmol) en DCM (150 ml) se añadió HATU (23,1 g, 60,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM. Las fracciones orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EtOAc) para dar 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida (10,8 g, rendimiento del 89,9 %). ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23 – 7,34 (m, 1H), 6,61 – 6,76 (m, 2H), 4,13 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,41 (s, 3H), 2,80 (s, 6H).

[000416] Etapa D: Preparación de ácido 2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoil]tiofeno-3-carboxílico: A una solución de ácido tiofeno-3-carboxílico (5,92 g, 46,2 mmol) en THF (130 ml) se añadió n-butillitio (37,0 ml, solución 2,5 M en hexanos, 92,4 mmol) gota a gota a -60 °C bajo Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 0,5 h bajo Ar, luego se añadió 4-fluoro-N-metoxi-2-(2-metoxietoxi)-N-metil-benzamida (10,8 g, 42,0 mmol) a -60 °C. Se dejó que la temperatura se calentara a 0 °C y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. La mezcla se vertió en agua. Se añadió HCl acuoso 1 N para ajustar el pH a 5. La mezcla se concentró para eliminar THF y se diluyó con agua. El sólido se filtró, se lavó con agua y se secó al vacío para obtener ácido 2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoil]tiofeno-3-carboxílico crudo (13,0 g, rendimiento del 57%). LCMS ESI (+) m/z 325,1 (M+H).

[000417] Etapa E: Preparación de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo: A una solución de ácido 2-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)benzoil]tiofeno-3-carboxílico (2,15 g, 6,63 mmol) y 2-bromopropanodioato de dietilo (1,90 g, 7,96 mmol) en DMF (25 ml) se añadió carbonato de potasio (2,29 g, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 76 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/3) para dar 7-[4-fluoro-

2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (2,10 g, 81% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 393,1 (M+H).

[000418] Etapa F: Preparación de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: A una mezcla de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-tieno[3,2-c]piran-6-carboxilato de etilo (1,80 g, 4,59 mmol) y AcOH (50 ml) bajo argón se añadió $(NH_4)_2CO_3$ (6,61 g, 68,8 mmol) en porciones. La mezcla se agitó a 95 °C durante 14 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se recogió el precipitado por filtración. La torta de filtración se lavó con agua y MeOH y se secó al vacío para dar 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (1,26 g, rendimiento del 70%). LCMS ESI (+) m/z 392,1 (M+H).

[000419] Etapa G: Preparación de 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: Una suspensión de 7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-oxo-5H-tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (3,00 g, 5,37 mmol) en oxicloruro de fósforo (10,0 ml, 107 mmol) se agitó a 95 °C durante 3 h. La mezcla se concentró al vacío y se diluyó con DCM. La mezcla se vertió en solución $NaHCO_3$ acuosa y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron, se concentraron y se purificaron por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc / éter de petróleo = 1/6) para dar 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxilato de etilo (1,09 g, 49% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 410,1 (M+H).

[000420] Etapa H: Preparación de 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo: A una solución de 6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo (1,48 g, 4,12 mmol), 4-cloro-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (1,30 g, 3,17 mmol) y Na_2CO_3 (0,841 g, 7,93 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) y agua (2 ml) se le añadió $Pd(dppf)Cl_2$ (220 mg, 0,300 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h bajo Ar. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/3) para dar etil-4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-tieno[3,2-c]piridin-6-carboxilato (1,20 g, 62% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 607,3 (M+H).

[000421] Etapa I: Preparación de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-

il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico: A una solución de 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxilato de etilo (800 mg, 1,32 mmol) en una mezcla 3:1:1 de tetrahidrofurano, agua y metanol (20,0 ml) se añadió $LiOH.H_2O$ (554 mg, 13,2 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas y luego se concentró. El residuo se disolvió en agua. El pH se ajustó a 3 con HCl 1 N. La mezcla se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para dar ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (605 mg, 79% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 579,2 (M+H).

[000422] Etapa J: Preparación de 6-[6-(benciloxicarbonilamino)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo: Una solución de ácido 4-(2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-6-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-6-carboxílico (40 mg, 0,069 mmol), alcohol bencílico (0,036 ml, 0,35 mmol), trietilamina (0,096 ml, 0,69 mmol) y [azido(fenoxi)fosforil]oxibenceno (96 mg, 0,35 mmol) en tolueno seco (3 ml) se agitó a 25 °C durante 30 min. La mezcla se agitó a 90 °C durante 4 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/3) para dar 6-[6-(benciloxicarbonilamino)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (38 mg, 80% de rendimiento).

[000423] Etapa K: Preparación de 6-[6-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-(benciloxicarbonilamino)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,044 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (1 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (61 mg, 1,4 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 6 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por Prep-TLC (EtOAc/hexano = 1/2) para dar 6-[6-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc butilo (21 mg, 87% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z

550,2 (M+H).

[000424] Etapa L: Preparación de 6-[6-[3-(terc-butoxicarbonilamino)anilino]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una suspensión de 6-[6-amino-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,073 mmol). terc-butoxipotasio (16 mg, 0,15 mmol) y terc-butilo (3-yodofenil)carbamato (35 mg, 0,11 mmol) en tolueno (2 ml) se añadió 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (8,1 mg, 0,015 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 10 h bajo Ar. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para dar 6-[6-[3-(terc-butoxicarbonilamino)anilino]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 45% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 741,3 (M+H).

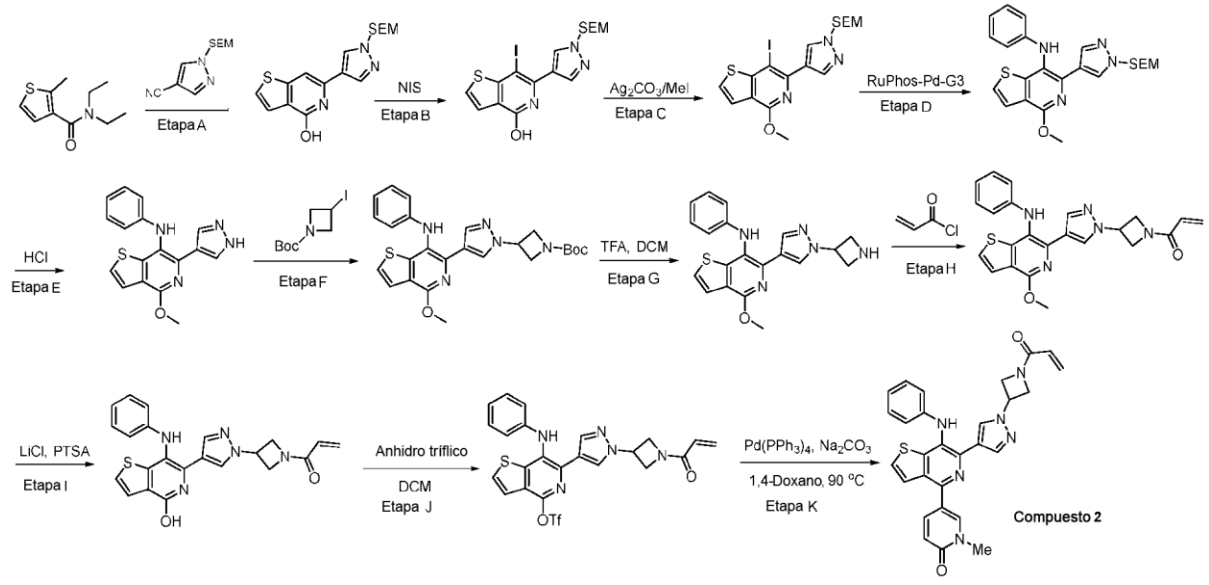
[000425] Etapa M a Etapa N: Preparación de 6-[6-(3-aminoanilino)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-[3-(terc-butoxicarbonilamino)anilino]-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 0,032 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar N1-(7-(4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)benceno-1,3-diamina (30 mg). El producto crudo se disolvió en THF (2 ml). Se añadió solución acuosa de Na_2CO_3 (2 ml) y dicarbonato de di-terc-butilo (7,1 mg, 0,032 mmol) en THF (1 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. Se añadió $MeNH_2$ acuoso (1 ml) para inactivar la reacción. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se concentraron y se purificaron por Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo:1/2) para dar 6-[6-(3-aminoanilino)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc butilo (18 mg, 87% de rendimiento).

[000426] Etapa O: Preparación de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-(prop-2-enoilamino)anilino]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 6-[6-3-aminoanilino)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (12 mg, 0,019 mmol) y trietilamino (0,013 ml, 0,094 mmol) en DCM (2 ml) se añadió cloruro acriloil (1,9 mg, 0,020 mmol)

a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo:1/2) para dar 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-(prop-2-enoilamino)tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc butilo (9,6 mg, 74% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 695,2 (M+H).

[000427] Etapa P: Preparación de N-[3-[[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]amino]fenil]prop-2-enamida: A una solución de 6-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[3-(prop-2-enoilamino)anilino]tieno[3,2-c]piridin-4-il]-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxylato de terc-butilo (9,6 mg, 0,014 mmol) en DCM (2 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar N-[3-[[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]amino]fenil]prop-2-enamida (6,6 mg, 81% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 6,65 - 6,33 (m, 1H), 6,25 - 6,05 (m, 2H), 5,71 - 5,52 (m, 1H), 4,34 - 4,10 (m, 3H), 4,10 - 3,86 (m, 6H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 1,55 - 1,32 (m, 2H). LCMS ESI (+) m/z 595,2 (M+H).

Ejemplo sintético 2: Síntesis de 5-(6-(1-(1-acriloilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (**Compuesto 2**)



[000428] Etapa A: Preparación de 6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol: Una solución de N,N-dietil-2-metil-tiofeno-3-carboxamida (1,4 g, 7,1 mmol) en THF (15 ml) se enfrió a -78 °C. n-BuLi (2,5 M) (0,68 g, 10,6 mmol) se añadió lentamente a -78 °C y la agitación continuó durante 2,0 h. Se añadió 1-(2-trimetilsililetoxi metil)pirazol-4-carbonitrilo puro (1,9 g, 8,51 mmol) a la mezcla de reacción a -78 °C. Se dejó subir lentamente la temperatura hasta temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 5 h. Una vez completada la reacción, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y el pH se ajustó a 5 con una solución de HCl 1,0 N. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. A continuación, se diluyó con EtOAc (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (2 x 50 ml), seguida de una solución saturada de salmuera (50 ml). La capa orgánica se separó y se secó sobre Na_2SO_4. El compuesto crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para obtener 6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol (1,1 g, 44,7%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 11,91 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,26-7,25 (m, 1H), 6,97 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,64 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,95 (t, J = 8,4 Hz, 2H), -0,00 a -0,02 (m, 9H).

[000429] Etapa B: Preparación de 7-Yodo-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol: A una solución agitada de 6-[1-(2-Trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ol (1,70 g, 4,89 mmol) en DMF (17 ml) a 10 °C. Se añadió N-yodosuccinimida (1,32 g, 5,87 mmol) a 10 °C. La mezcla de reacción se calentó lentamente hasta temperatura ambiente y se continuó agitando durante 12 horas. La mezcla de reacción se vertió lentamente en agua helada (50 ml) y se agitó durante 10 min. El sólido se filtró y se secó al vacío para obtener 7-yodo-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-4-ol (1,2 g, 52 %). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,17 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 5,52 (s, 2H), 3,66 (t, J = 8,4 Hz, 2H), 0,98-0,94 (m, 2H), -0,011 a -0,014 (m, 9H).

[000430] Etapa C: Preparación de 7-Yodo-4-metoxi-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución agitada de 7-yodo-6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-ol (100 mg, 0,211 mmol) en tolueno (2 ml) a temperatura ambiente se le agregó Ag_2CO_3 (90 mg, 0,33 mmol), y MeI (62 mg, 0,44 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 3 horas. La reacción se diluyó con

EtOAc (10 ml), se filtró a través de un lecho de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó mediante purificación en columna para dar 7-yodo-4-metoxi-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridina (67 mg, 65%) como un líquido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,43 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,68-3,63 (m, 2H), 0,97-0,92 (m, 2H), -0,003 (m, 9H).

[000431] Etapa D: Preparación de 4-metoxi-N-fenil-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-7-amina: A una solución agitada de 2-[[4-(7-yodo-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il)pirazol-1-il] metoxi]etil-trimetil-silano (2,5 g, 5,1 mmol) en THF (20 ml) a temperatura ambiente con purga de N_2, se añadieron anilina (0,94 ml, 10,3 mmol), Ruphos-Pd-G3 (0,086 g, 0,10 mmol) y t-BuOK (0,69 g, 6,2 mmol). A continuación, la mezcla de reacción se purgó con gas N_2 durante 10 min. El contenido se calentó a 100 °C y se agitó durante 12 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (50 ml) y se agitó durante 10 min. Los sólidos se filtraron y la fase orgánica se evaporó a presión reducida. El producto crudo se purificó por cromatografía en columna para proporcionar 4-metoxi-N-fenil-6-(1-((2-(trimetilsilil)etoxi)metil)-1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-7-amina (1,3 g, 53%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,28 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,66 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,08-7,04 (m, 2H), 6,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,50-6,47 (m, 2H), 5,38 (s, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,46 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 0,78 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H), -0,07 (m, 9H).

[000432] Etapa E: Preparación de 4-metoxi-N-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-7-amina: A una solución agitada de 6,0 M HCl en isopropanol (1,0 ml) a 0 °C, se añadió 4-metoxi-N-fenil-6-[1-(2-trimetilsililetoximetil)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-7-amina (300 mg, 0,0442 mmol) y se calentó a temperatura ambiente. Después de 1 h, los volátiles se eliminaron a presión reducida para dar 208 mg de 4-metoxi-N-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-7-amina que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 12,79 (bs, 1H), 8,06 (s, 2H), 7,87 (s, 1H), 7,64 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,07 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 6,61 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 6,48 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H).

[000433] Etapa F: Preparación de 3-(4-(4-metoxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 4-metoxi-N-fenil-6-(1H-pirazol-4-il)tieno[3,2-c]piridin-7-amina (20 mg, 0,062 mmol) en DMF (2 ml) a temperatura ambiente se añadieron Cs_2CO_3 (30 mg, 0,092 mmol) y 3-yodoazetidina-1-carboxilato de terc-

butilo (22 mg, 0,078 mmol). La temperatura se aumentó a 80 °C y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. El contenido se vertió en agua helada (5 ml). El producto se extrajo en EtOAc (10 ml), se lavó con salmuera (5 ml) y el solvente se eliminó a presión reducida seguido de una purificación por TLC preparativa para obtener 3-(4-(4-metoxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 35%) como un sólido. LCMS ESI (+) m/z 378,4 (M-Boc+H).

[000434] Etapa G: Preparación de 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-metoxi-N-feniltieno[3,2-c]piridin-7-amina: A una solución agitada de 3-[4-(7-anilino-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il)pirazol-1-il]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,042 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C se añadió ácido trifluoroacético (0,016 ml, 0,21 mmol). Se le permitió calentarse a temperatura ambiente y se agitó a la misma temperatura durante 12 h. Se eliminaron los volátiles y se coevaporaron con diclorometano (5 ml). El 6-(1-(azetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-4-metoxi-N-feniltieno[3,2-c]piridin-7-amina crudo (15 mg) se utilizó tal cual en el siguiente paso sin ninguna purificación adicional.

[000435] Etapa H: Preparación de 1-(3-(4-(4-metoxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona: A una solución agitada de 6-[1-(azetidin-3-il)pirazol-4-il]-4-metoxi-N-fenil-tieno[3,2-c]piridin-7-amina (15 mg, 0,040 mmol) en diclorometano (1 ml) a 0 °C se añadió N,N-diisopropiletilamina (0,021 ml, 0,12 mmol) seguido de cloruro de acriloílo (0,0032 ml, 0,040 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Se eliminaron los disolventes y el producto crudo se purificó por TLC preparativa para dar 1-(3-(4-(4-metoxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (5 mg, 30%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,31 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,62 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,50-6,47 (m, 2H), 6,37-6,31 (m, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,72-5,61 (m, 1H), 5,36-5,29 (m, 1H), 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,18-4,14 (m, 1H), 4,11 (s, 3H); LCMS ESI (+) m/z 432,4 (M+H).

[000436] Etapa I: Preparación de 1-(3-(4-(4-hidroxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona: A una solución agitada de 1-[3-[4-(7-anilino-4-metoxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il)pirazol-1-il]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (150 mg, 0,348 mmol) en DMF (15 ml) se añadieron cloruro de litio (74 mg, 1,7 mmol) y ácido*para*-toluenosulfónico (299 mg, 1,74 mmol) a temperatura ambiente. El contenido se calentó a 120 °C y se agitó durante 12 h.

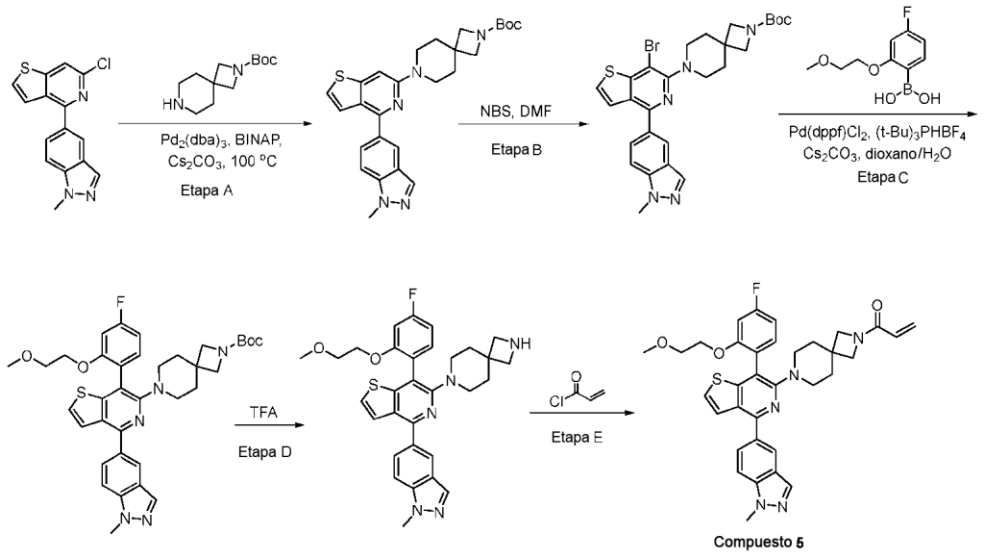
La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con diclorometano (10 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera (5 ml) y el disolvente se eliminó a presión reducida. Una TLC preparativa produjo 1-(3-(4-(4-hidroxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, 10%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11,33 (s, 1H), 8,44 (d, J = 0,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,51 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,09-7,05 (m, 2H), 6,63-6,59 (m, 1H), 6,53-6,51 (m, 2H), 6,37-6,30 (m, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,70 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 5,29-5,22 (m, 1H), 4,66 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,40-4,35 (m, 2H), 4,14-4,10 (m, 1H).

[000437] Etapa J: Preparación de trifluorometanosulfonato de 6-(1-(1-acriloilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo: Una solución de 1-(3-(4-(4-hidroxi-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-1H-pirazol-1-il)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (30 mg, 0,072 mmol) en diclorometano (1 ml) se enfrió a 0 °C y se añadieron trietilamina (15 mg, 0,14 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (40 mg, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la misma temperatura durante 5 h. Los volátiles se eliminaron a presión reducida y el producto crudo se purificó por TLC preparativa para obtener trifluorometanosulfonato de 6-(1-(1-acriloilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (8 mg, 20%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8,25 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17-7,13 (m, 2H), 6,77-6,73 (m, 1H), 6,61 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 2H), 6,37-6,31 (m, 1H), 6,16-6,11 (m, 1H), 5,70 (dd, J = 10,4, 2,4 Hz, 1H), 5,42-5,35 (m, 1H), 4,65 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,16-4,13 (m, 1H).

[000438] Etapa K: Preparación de 5-(6-(1-(1-acriloilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-(fenilamino) tieno[3,2-c] piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona: Una solución de [7-anilino-6-[1-(1-prop-2-enoilazetidin-3-il)pirazol-4-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (8,0 mg, 0,015 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) se purgó con N_2 durante 5 min. Se añadieron carbonato de sodio (4,6 mg, 0,044 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)piridin-2-ona (4,4 mg, 0,019 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (2,5 mg, 0,0022 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 1,4-dioxano (15 ml), se filtró a través de un lecho de Celite® y se eliminó el disolvente a presión reducida. El producto crudo se purificó por TLC preparativa con 10% de DCM en acetato de etilo como eluyente para dar 5-(6-(1-(1-acriloilazetidin-3-il)-1H-pirazol-4-il)-7-

(fenilamino)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-1-metilpiridin-2(1H)-ona (2,85 mg, 38%) como un sólido. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,79 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,89 (t, J =7,4 Hz, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 2H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 5,72 (dd, J = 10,2 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,65-4,51 (m, 3H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,70 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 509,4 (M+H).

Ejemplo sintético 3: Síntesis de 1-[7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 5**)



[000439] Etapa A: Preparación de 7-[4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo: se disolvió ácido 4-fluoro-2-hidroxibenzoico (25,0 g, 392 mmol) en acetona (500 ml). Una mezcla de 6-cloro-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina (200 mg, 0,667 mmol), 2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (166 mg, 0,734 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (61 mg, 0,067 mmol), BINAP (83 mg, 0,13 mmol) y carbonato de cesio (435 mg, 1,33 mmol) en tolueno (6 ml) se agitó a 100 °C durante 18 horas bajo N_2. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM:MeOH = 50:1 a 20:1) para dar 7-[4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (180 mg, rendimiento del 55%). LCMS ESI (+) m/z 490,3 (M+H).

[000440] Etapa B: Preparación del producto 7-[7-bromo-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 7-[4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,266 mmol) en DMF (2 ml) se añadió NBS (47 mg, 0,27 mmol) a 0 °C.

Posteriormente, la mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla se extinguió con agua (4 ml) y se extrajo con EtOAc. Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a sequedad para dar el producto crudo 7-[7-bromo-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (200 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 568,2/570,2 (M+H).

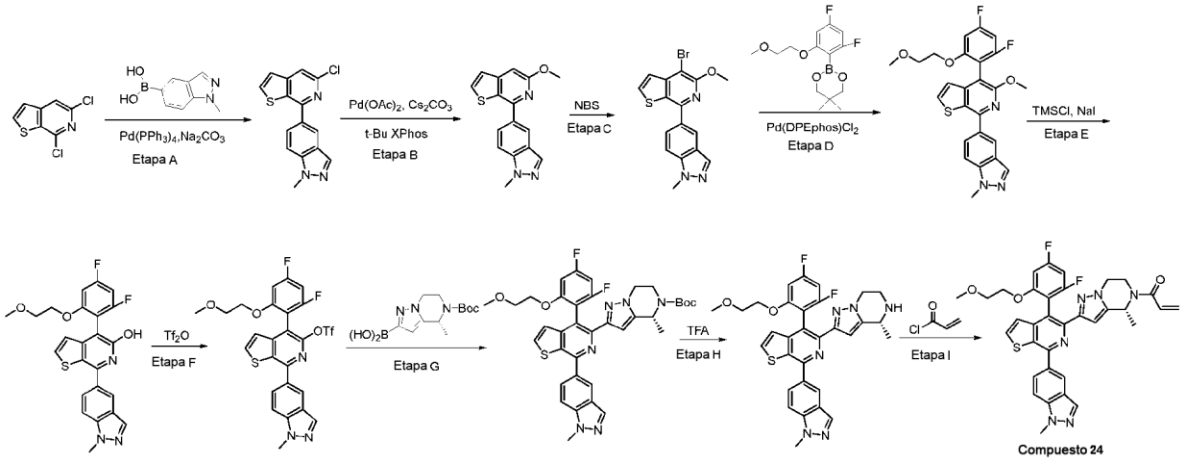
[000441] Etapa C: Preparación de 7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 7-[7-bromo-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,035 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml)/agua (0,2 ml) se añadieron ácido [4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]borónico (15 mg, 0,070 mmol), complejo de diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) (2,6 mg, 0,0035 mmol), tetrafluoroborato de tri-terc-butilfosfina (2,0 mg, 0,0070 mmol) y carbonato de cesio (23 mg, 0,070 mmol). La mezcla se calentó hasta 90 °C y se agitó durante 12 horas bajo N_2. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para dar 7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (15 mg, rendimiento del 65 %). LCMS ESI (+) m/z 658,4 (M+H).

[000442] Etapa D: Preparación de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonano-2-carboxilato de terc-butilo (15 mg, 0,023 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min. Se concentró a sequedad para obtener 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina cruda (15 mg), que se utilizó sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 558,3 (M+H).

[000443] Etapa E: Preparación de 1-[7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]prop-2-en-1-ona: A una solución agitada de 6-(2,7-diazaspiro[3.5]nonan-7-il)-7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina (15 mg, 0,027 mmol) en acetato de etilo (2 ml)/agua (2 ml) se añadió carbonato de sodio para ajustar el pH a 8. Se añadió carbonato de sodio adicional (5,7 mg, 0,054 mmol) seguido de una solución de cloruro de acriloílo. (0,0026 ml, 0,032 mmol) en DCM

(0,2 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min. Se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-[7-[7-[4-fluoro-2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-2,7-diazaspiro[3.5]nonan-2-il]prop-2-en-1-ona (8,7 mg, rendimiento del 52 %) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,29 (m, 1H), 6,22 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10., 2,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 1,76 - 1,73 (m, 4H). LCMS ESI (+) m/z 612,2 (M+H).

Ejemplo sintético 4: Síntesis de 7-[2-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilsulfonil-4-piperidil)tieno[2,3-d]piridazina (**Compuesto 24**)



[000444] Etapa A: Preparación de 5-cloro-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: Una solución de 5,7-diclorotieno[2,3-c]piridina (1,00 g, 4,90 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (1,12 g, 6,37 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (566 mg, 0,490 mmol) y carbonato de sodio (1,04 g, 9,80 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml)/agua (2 ml) se agitó a 95 °C bajo N_2 durante 2 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con solución de salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc = 5:1 a 2:1) para dar 5-cloro-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (707 mg, 48% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 300,0 (M+H).

[000445] Etapa B: Preparación de 5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: Una solución de 5-cloro-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (707 mg, 2,36 mmol), acetato de

paladio(II) (53 mg, 0,24 mmol), t-Bu XPhos (200 mg, 0,472 mmol) y carbonato de cesio (1,54 g, 4,72 mmol) en 1,4-dioxano (4 ml)/metanol (8 ml) se agitó a 85 °C bajo N_2 durante 10 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna o gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para dar 5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (380 mg, 55% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 296,1 (M+H).

[000446] Etapa C: Preparación de 4-bromo-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: A una solución agitada de 5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (380 mg, 1,29 mmol) en DMF (2 ml) a 0 °C se añadió NBS (275 mg, 1,54 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se extinguió por agua y se extrajo con EtOAc. Las orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna o gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 2:1) para dar 4-bromo-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (440 mg, 91% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 374,0 (M+H).

[000447] Etapa D: Preparación de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina: Una solución de 4-bromo-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (100 mg, 0,267 mmol), 2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (241 mg, 0,802 mmol), Pd(DPEphos)Cl_2 (19 mg, 0,027 mmol) y Cs_2CO_3 (174 mg, 0,534 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se agitó a 95 °C bajo N_2 durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para dar 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (52 mg, 40% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 482,2 (M+H).

[000448] Etapa E: Preparación de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ol: Una solución de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-metoxi-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridina (47 mg, 0,098 mmol), trimetilclorosilano (0,12 mg, 0,98 mmol), y yoduro de sodio (44 mg, 0,29 mmol) en acetonitrilo (6 ml) se agitó a 80 °C durante 1 horas. La mezcla se enfrió a ta. Se añadió solución Na_2SO_3 acuosa para inactivar la reacción. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ol crudo (53 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 468,2 (M+H).

[000449] Etapa F: Preparación de [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il] trifluorometanosulfonato: A una solución agitada de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-ol (48 mg, 0,10 mmol) y trietilamina (0,057 ml, 0,41 mmol), en DCM (2 ml) se le añadió trifluorometanosulfónico anhídrido (0,035 ml, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 5 °C durante 30 min. Se añadió una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y la reacción se agitó durante 5 min adicionales. La mezcla se extrajo con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo/EtOAc=1:1) para dar [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il] trifluorometanosulfonato (40 mg, 65% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 600,2 (M+H).

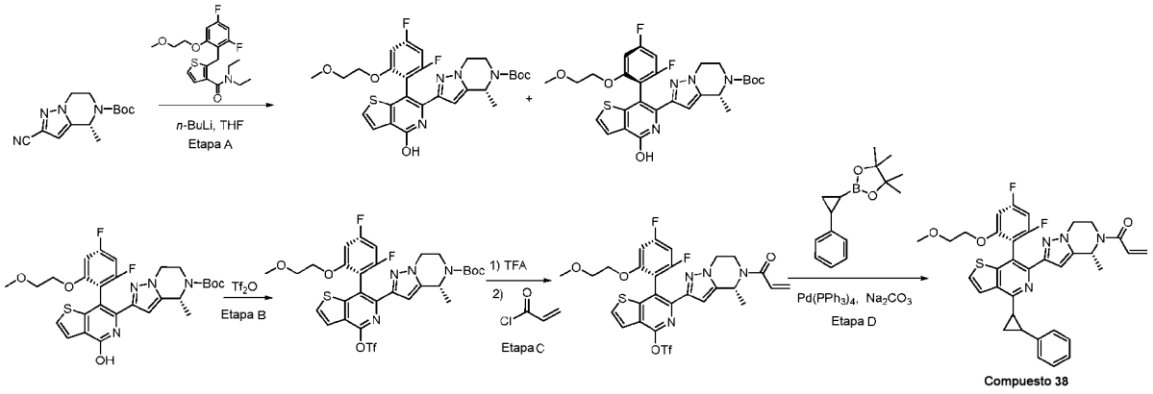
[000450] Etapa G: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il] trifluorometanosulfonato (30 mg, 0,050 mmol), ácido [(4R)-5-terc-butoxicarbonil-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]borónico (28 mg, 0,100 mmol), acetato de paladio (II) (1,1 mg, 0,0050 mmol), Xphos (4,8 mg, 0,010 mmol) y carbonato de potasio (21 mg, 0,15 mmol) en acetonitrilo (2 ml)/agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 12 horas bajo N_2. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 25/1) para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (5,0 mg, 15% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 687,4 (M+H).

[000451] Etapa H: Preparación de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)-5-[(4R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[2,3-c]piridina: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo (5,0 mg, 0,0073 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1,0 ml, 13 mmol) a 5 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)-5-[(4R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[2,3-c]piridina cruda (5,0 mg). LCMS ESI (+) m/z 587,2 (M+H).

[000452] Etapa I: Preparación (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato

de terc-butilo: A una solución de 4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-(1-metilindazol-5-il)-5-[(4R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[2,3-c]piridina (5,0 mg, 0,0085 mmol) en acetato de etilo (2 ml)/agua (2 ml) se le añadió solución acuosa de Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8. Carbonato de sodio (1,8 mg, 0,017 mmol) se le añadió, seguido por cloruro de acriloilo (0,00083 ml, 0,010 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 10 °C durante 30 min. Se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,9 mg, rendimiento del 34 %) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95-6,74 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,70-5,48 (m, 1H), 4,33-4,29 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,14-3,98 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,44-1,43 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 641,3 (M+H).

Ejemplo sintético 5: Síntesis de 1-((4R)-2-((7S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-fenilciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 38**)



[000453] Etapa A: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (155 g, 404 mmol) en THF (1000 ml) se añadió n-butillitio (157 ml, 2,5 M en hexanos, 393 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min y luego se añadió (R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo

(97,80 g, 373,0 mmol) en THF (200 ml) por debajo de -50 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 horas. Se añadió agua (1,5 L) para detener la reacción. Se añadió una solución acuosa de HCl 1 N para ajustar el pH a 5-6. El producto se extrajo con EtOAc (1,2 L x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 5/2) tres veces para dar el isómero menos polar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (72,0 g, rendimiento del 34 %) y el isómero más polar (R)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (58,0 g, rendimiento del 27%). LCMS ESI (+) m/z 573,2 (M+H).

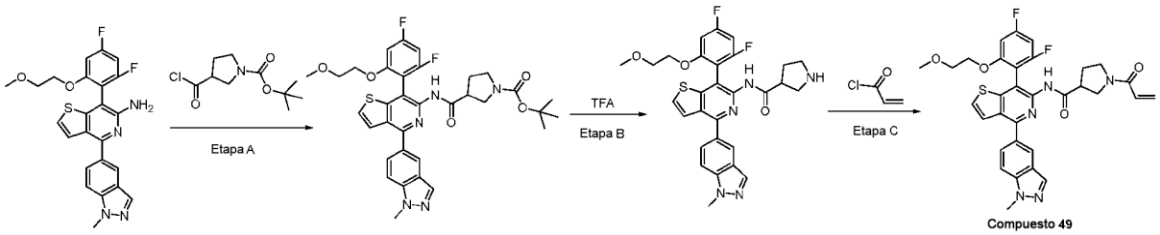
[000454] Etapa B: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-hidroxitieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (20,00 g, 34,90 mmol) y piridina (13,80 g, 174,5 mmol) En DCM (150 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (12,0 ml, 69,9 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua. El producto se extrajo con DCM, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc en éter de petróleo para dar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (22,0 g, rendimiento del 89%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,54-6,60 (m, 2H), 6,41-6,50 (m, 1H), 5,21-5,40 (m, 1H), 4,25-4,48 (m, 1H), 3,82-4,05 (m, 4H), 3,32-3,39 (m, 2H), 3,15-3,30 (m,1H), 3,10 (s, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,42 (d, J = 6,6 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 705,2 (M+H).

[000455] Etapa C: Preparación de (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,04 g, 1,48 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió ácido

trifluoroacético (2,0 ml). La mezcla se agitó a 24 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se recogió en acetato de etilo (10 ml) y agua (10 ml). Se añadió $NaHCO_3$ (1,29 g, 15,3 mmol), seguido de una solución de cloruro de acriloílo (0,160 g, 1,78 mmol) en DCM (2 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó por 0,5 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se diluyó con DCM, se lavó con agua y salmuera y se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con 20% de EtOAc en éter de petróleo para dar (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (0,750 g, rendimiento del 77% en dos etapas). LCMS ESI (+) m/z 659,1 (M+H).

[000456] Etapa D: Preparación de 1-((4R)-2-((7S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-fenilciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una mezcla de 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano (18 mg, 0,073 mmol), terc-butil se agitaron (4S,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (40 mg, 0,061 mmol), Na_2CO_3 (19 mg, 0,18 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (11 mg, 0,0091 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) a 100 °C bajo N_2 durante 1 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo MeOH al 5% en DCM seguido de HPLC preparativa para dar trifluoroacetato de 1-((4R)-2-((7S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-fenilciclopropil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (4,8 mg, rendimiento del 13%) como una mezcla de dos diastereoisómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 – 7,71 (m, 2H), 7,44 – 7,17 (m, 5H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,78 – 6,67 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 84,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 627,3 (M+H).

Ejemplo sintético 6: Síntesis de 3-((7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (**Compuesto 49**)



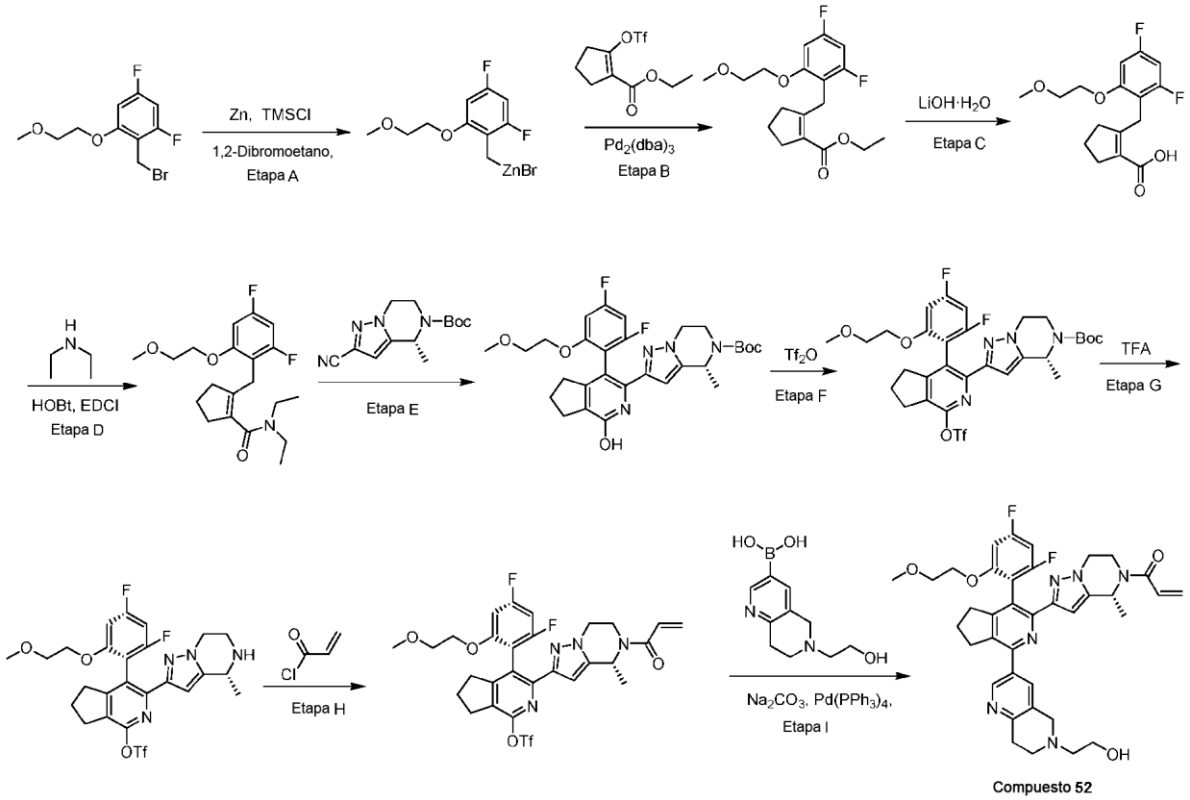
[000457] Etapa A: Preparación de 3-((7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución en agitación de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-amina (100 mg, 0,214 mmol) y Et_3N (65 mg, 0,64 mmol) en DCM (5 ml) se añadió 3-clorocarbonilpirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,32 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Al completarse la reacción, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (MeOH/DCM = 0 a 10%) para dar 3-((7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 53% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS ESI (+) m/z = 664,3 (M+H).

[000458] Etapa B: Preparación de N-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)pirrolidina-3-carboxamida: Una mezcla de 3-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]carbamoil]pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,12 mmol) y TFA (785 mg, 2,41 mmol) en DCM (5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Al completarse la reacción, la mezcla de reacción se concentró al vacío. La mezcla se diluyó con H_2O, luego se hizo básica con solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para dar N-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)pirrolidina-3-carboxamida (65 mg, 90% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z = 564,0 (M+H).

[000459] Etapa C: Preparación de 3-((7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidina-1-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de N-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]pirrolidina-3-carboxilato (80 mg, 0,14 mmol) y DIPEA (0,076 ml, 0,43 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó cloruro de acriloílo (0,017 ml, 0,21 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se

agitó a ta durante 1 hora. La mezcla se concentró y se diluyó con H_2O. La mezcla se hizo básica por solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (MeOH/DCM = 0 a 10%) para dar 3-((7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)carbamoil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (19,3 mg, rendimiento del 21%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 6,61 – 6,44 (m, 1H), 6,25 (ddd, J = 16,8, 5,5, 1,9 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,05 (m, 5H), 3,78 – 3,41 (m, 6H), 3,25 – 3,10(m, 4H), 2,20 – 1,95 (m, 2H). LCMS ESI (+) m/z 618,1 (M+H).

Ejemplo sintético 7: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(6-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 52**)



[000460] Etapa A: Preparación de bromuro de (2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)zinc(II): Una mezcla de Zn (11,9 g, 184 mmol) y 1,2-dibromoetano (1,72 g, 9,18 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a 80 °C durante 20 min. Se añadió TMSCl (166 mg, 1,53 mmol) a temperatura ambiente.

La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. Se añadió una solución de 2-(bromometil)-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (4,30 g, 15,3 mmol) en DMF. La mezcla se agitó a ta durante 1 hora y luego se usó directamente en la siguiente etapa.

[000461] Etapa B: Preparación de 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo: Una mezcla de bromo-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]zinc (7,95 g, 22,9 mmol), 2-(trifluorometilsulfoniloxi)ciclopenteno-1-carboxilato de etilo (4,41 g, 15,3 mmol), tri(o-tolil)fosfina (465 mg, 1,53 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (1,40 g, 1,53 mmol) en DMF (80 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 12 h. Se agregó agua (100 ml). La mezcla resultante se filtró. El filtrado se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 20%) para dar 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)ciclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo (4,10 g, 75% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 363,1 (M+H).

[000462] Etapa C: Preparación de (6R)-2-(7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(3-((dimetilamino)metil)biciclo[1,1,1]pentan-1-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]ciclopenteno-1-carboxilato de etilo (4,00 g, 11,8 mmol) y LiOH•Se agitó H_2O (4,93 g, 118 mmol) en 1,4-dioxano (32 ml) y agua (8 ml) a temperatura ambiente durante 12 h. El pH se ajustó a 2 añadiendo una solución de HCl 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc para dar ácido 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]ciclopenteno-1-carboxílico crudo (3,00 g, 78% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 335,0 (M+Na).

[000463] Etapa D: Preparación de 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)-N,N-dietilciclopent-1-eno-1-carboxamida: Una solución de dietilamina (3,00 ml, 28,8 mmol), ácido 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]ciclopenteno-1-carboxílico (6,00 g, 19,2 mmol), EDCI (7,37 g, 38,4 mmol), HOBT (5,18 g, 38,4 mmol) y TEA (13,0 ml, 96,1 mmol) en DMF (150 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla resultante se concentró y se repartió entre EtOAc y agua. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El producto crudo se cromatografó sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 50%) para dar 2-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)-N,N-dietilciclopent-1-ene-1-carboxamida (4,80 g, 65% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 368,1 (M+H).

[000464] Etapa E: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-6,7-

dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-ciclopenteno-1-carboxamida (924 mg, 2,52 mmol) en THF (6 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 1,10 ml, 2,74 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 20 min y luego se agregó una solución de (4R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 2,29 mmol) en THF (0,5 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se vertió en agua. La reacción se acidificó con solución de HCl 1 N y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 0 a 10%) para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (260 mg, 18% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 557,1 (M+H).

[000465] Etapa F: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxylato de terc-butilo (220 mg, 0,395 mmol) y piridina (0,430 ml, 3,95 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,100 ml, 0,593 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/8) para separar los dos diastereoisómeros. Se obtuvo un diastereoisómero, (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg), con 18 % de rendimiento. LCMS ESI (+) m/z 689,2 (M+H).

[000466] Etapa G: Preparación de trifluoromethanesulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il: Una mezcla de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (70 mg, 0,10 mmol) y TFA (0,39

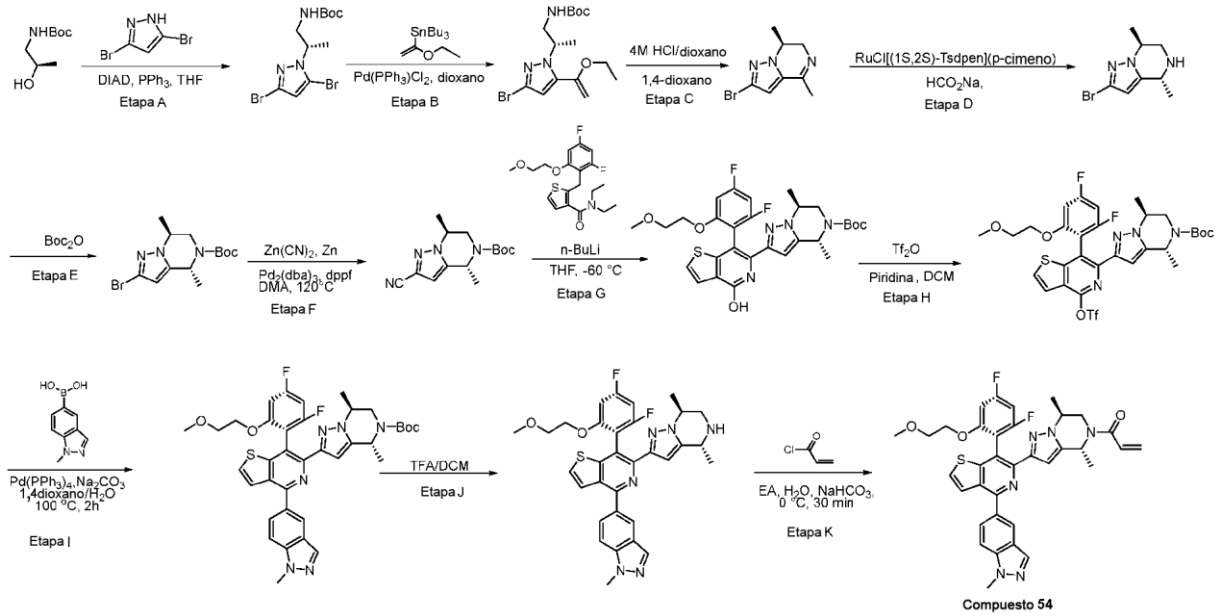
ml) se agitó en DCM (2 ml) a 25 °C durante 1h. La reacción se concentró para dar trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il crudo (70 mg, 94% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 589,1 (M+H).

[000467] Etapa H: Preparación de trifluorometanosulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il: A una solución de trifluorometanisulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-il (70 mg, 0,12 mmol) y DIEA (0,050 ml, 0,36 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó cloruro de acriloílo (0,014 ml, 0,18 mmol). La mezcla resultante se agitó a -60 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en $NaHCO_3$ saturado (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM. La capa orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó en sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice eluyendo con 50% de EtOAc en hexanos para dar trifluorometano sulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ilo (40 mg, 52% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 643,2 (M+H).

[000468] Etapa I: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(6-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una mezcla de trifluorometano sulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-1-ilo (30 mg, 0,047 mmol), ácido [6-(2-hidroxietil)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico (16 mg, 0,070 mmol), Na_2CO_3 (15 mg, 0,14 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (8,1 mg, 0,0070 mmol) se agitó en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) a 100 °C bajo atmósfera de N_2 por 1 hora. La mezcla de reacción se concentró hasta la sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con 5% de MeOH en DCM seguido de HPLC preparativa para dar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(6-(2-hidroxietil)-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (4,5 mg, rendimiento del 14%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,74 (d, *J* =

10,3 Hz, 2H), 6,55 (t, *J* = 9,0 Hz, 1H), 6,19 (d, *J* = 17,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,72 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 5,48 (d, *J* = 72,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,19 – 3,86 (m, 6H), 3,81 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,28 (m, 6H), 3,19 – 3,03 (m, 5H), 2,85 (dd, *J* = 16,4, 8,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, *J* = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 2,16 – 1,99 (m, 2H), 1,29 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 671,4 (M+H).

Ejemplo sintético 8: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 54**)



[000469] Etapa A: Preparación de N-[(2S)-2-(3,5-dibromopirazol-1-il)propil]carbamato de terc-butilo: A una solución de 3,5-dibromo-1H-pirazol (10,0 g, 44,3 mmol), N-[(2R)-2-hidroxipropil]carbamato de terc-butilo (8,53 g, 48,7 mmol), PPh_3 (24,1 g, 66,4 mmol) en THF (100 ml) se añadió DIAD (18,0 ml, 66,4 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se inactivó con agua y se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc = 8:1) para dar N-[(2S)-2-(3,5-dibromopirazol-1-il) propil] carbamato de terc-butilo (19,6 g, rendimiento del 100 %) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 328,0 (M+H).

[000470] Etapa B: Preparación de N-[(2S)-2-[3-bromo-5-(1-etoxivinil)pirazol-1-il]propil]carbamato de terc-butilo: A una solución de N-[(2S)-2-(3,5-dibromopirazol-1-il)propil]carbamato de terc-butilo (10,00 g, 26,1 mmol), 1-etoxiviniltri-n-butilestaño (9,20 ml, 27,1

mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se añadió $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0,92 g, 1,3 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 16 h bajo argón. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió con EtOAc (100 ml). Se añadió solución saturada de KF (100 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El sólido se filtró y se lavó con EtOAc. La fase orgánica se separó y se lavó con 100 ml de solución de salmuera saturada, se secó ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. Luego, el crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo EtOAc al 10 % en hexano para dar N-[(2S)-2-[3-bromo-5-(1-etoxivinil)pirazol-1-il]propil]carbamato de terc-butilo (5,50 g, rendimiento del 56 %). LCMS ESI (+) m/z 374,1 (M+H).

[000471] Etapa C: Preparación de (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de N-[(2S)-2-[3-bromo-5-(1-etoxivinil)pirazol-1-il]propil]carbamato de terc-butilo (4,20 g, 11,2 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadió HCl 4 M en dioxano (20,0 ml, 112 mmol) a 0°C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en DCM (100 ml). A la reacción se añadió solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9. La fase orgánica se separó y se secó ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. Luego, el crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo 50% EtOAc en hexano para dar (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (850 mg, rendimiento del 33%) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 228,1 (M+H).

[000472] Etapa D: Preparación de (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de (7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,00 g, 4,38 mmol) en DMF (5 ml)/agua (5 ml) se añadieron RuCl[(1S,2S)-Tsdpen](p-cimeno) (55 mg, 0,088 mmol) y HCOONa (1193 mg, 17,5 mmol). La reacción se agitó a 50 °C bajo argón durante 16 h. La reacción se recogió en DCM (100 ml) y las capas orgánicas se lavaron con solución de salmuera saturada. Luego, las capas orgánicas se separaron y se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad para dar (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,00 g, rendimiento del 99 %) como un aceite marrón que se usó para el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 230,0 (M+H).

[000473] Etapa E: Preparación de (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (1,00 g, 4,35 mmol) y DIPEA (1680 mg, 13,0 mmol) en DCM (10 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (1420 mg, 6,52 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc (50 ml).

Las capas orgánicas se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. El crudo luego se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 30% en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para dar (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1100 mg, rendimiento del 77 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 330,1 (M+H).

[000474] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 1,82 mmol) en DMA (5 ml) se añadieron dicianozinc (256 mg, 2,18 mmol), Zn (14 mg, 0,22 mmol), dppf (201 mg, 0,363 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (166 mg, 0,182 mmol). La mezcla se agitó a 120 °C durante 4 h bajo argón. La reacción se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con solución de salmuera saturada y se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 40% en hexano. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para dar (4R,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 277,2 (M+H).

[000475] Etapa G: Preparación de (4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (214 mg, 0,557 mmol) en THF (2 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,25 ml, 0,61 mmol) gota a gota a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C bajo argón durante 30 min. Lugo, se agregó (4R,7S)-2-ciano-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (140 mg, 0,507 mmol) a -60 °C. La mezcla se calentó a 25 °C y se mantuvo a esta temperatura durante 3 h. La reacción se inactivó con una solución de NH_4Cl saturado y la mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de 50 ml de salmuera saturada y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5% de MeOH en DCM para dar (4R,7S)-2-[7-[2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 67% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 587,2 (M+H).

[000476] Etapa H: Preparación de (4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c] piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-yl]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,341 mmol) y piridina (270 mg, 3,41 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,086 ml, 0,51 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 5:1) para dar el isómero más polar, (4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 49% de rendimiento), como un sólido blanco.

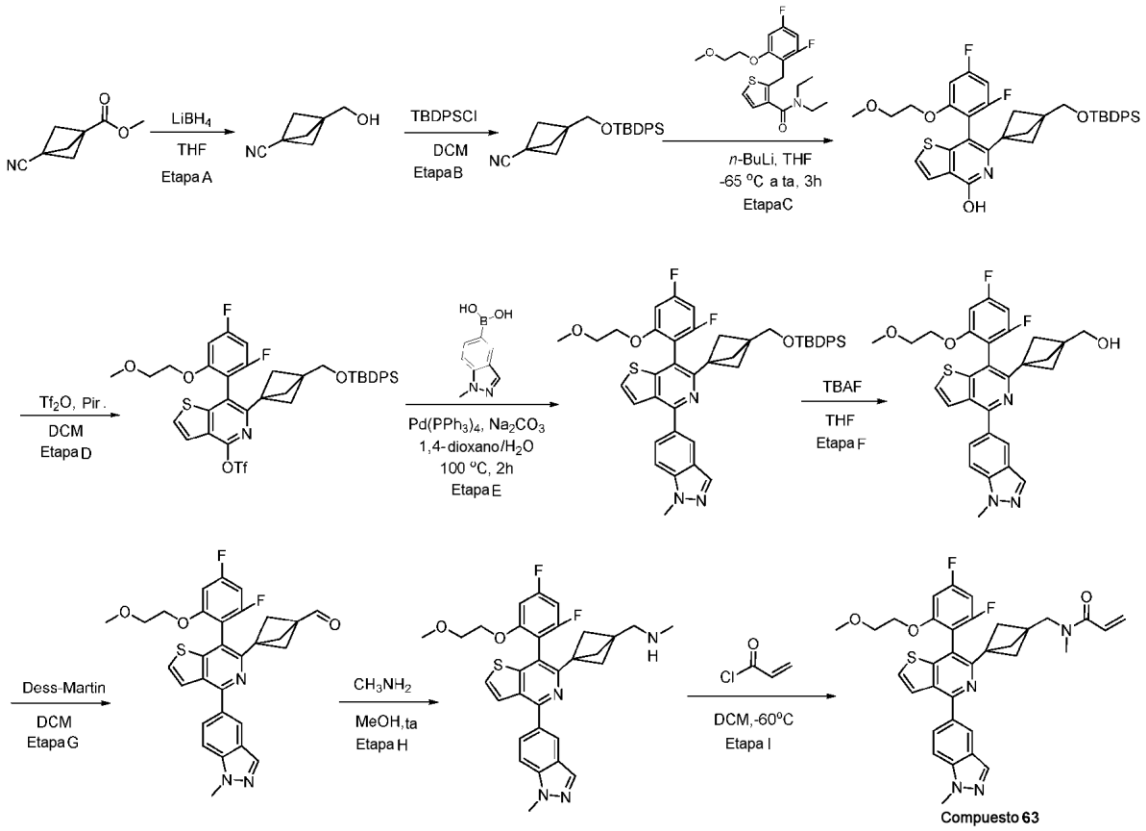
[000477] Etapa I: Preparación de (4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,056 mmol), ácido (1-metilindazol-5-ol)borónico (15 mg, 0,084 mmol) y Na_2CO_3 (12 mg, 0,11 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se le agregó $Pd(PPh_3)_4$ (6,4 mg, 0,0056 mmol) bajo nitrógeno. La mezcla resultante se agitó a 100 °C durante 2 horas. El solvente se eliminó bajo presión reducida y el residuo se purificó mediante Prep-TLC (DCM:MeOH = 20 : 1) para lograr (4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 90% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 701,4 (M+H).

[000478] Etapa J: Preparación de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de (4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,046 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (0,70 ml, 9,1 mmol). La solución resultante se agitó a 15 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina

(40 mg, 99% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z = 601,2 (M+H).

[000479] Etapa K: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-6-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina (40 mg, 0,047 mmol) en acetato de etilo (1 ml)/agua (1 ml) se añadió $NaHCO_3$ (39 mg, 0,47 mmol) para ajustar el pH a 8. A la mezcla se añadió cloruro de acriloílo (0,0057 ml, 0,070 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, 46 % de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 3H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,27 - 6,18 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,43 (m, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 655,4 (M+H).

Ejemplo sintético 9: Síntesis de N-[[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metil]-N-metil-prop-2-enamida (**Compuesto 63**)



[000480] Etapa A: Preparación de 3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo: A una solución de 3-cianobiciclo[1,1,1]pentano-1-carboxilato de metilo (400 mg, 2,65 mmol) en THF (8 ml) se añadió $LiBH_4$ (solución 1 N en THF, 4,00 ml, 4,00 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 3 horas. Se añadió MeOH (2 ml) y la mezcla se agitó durante 0,5 h adicionales. Se añadió gel de sílice y se concentró la reacción. La mezcla se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1/2 a 100 % EtOAc) para dar 3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (190 mg, 58% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 3,60 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 2,19 (s, 6H).

[000481] Etapa B: Preparación de 3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo: A una solución de 3-(hidroximetil)biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (200 mg, 1,62 mmol) e imidazol (230 mg, 3,38 mmol) en DCM (6 ml) se añadió terc-butildifenilclorosilano (0,52 ml, 2,04 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 2 h. El sólido se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/12) para dar 3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (540 mg, rendimiento del 92 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 -7,60

(m, 4H), 7,45 – 7,30 (m, 6H), 3,60 (s, 2H), 2,11 (s, 6H), 1,05 (s, 9H).

[000482] Etapa C: Preparación de 6-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-ol: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (280 mg, 0,730 mmol) en THF (6 ml) se añadió n-butillitio (2,5 M en hexanos, 0,28 ml, 0,70 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió una solución de 3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]biciclo[1,1,1]pentano-1-carbonitrilo (220 mg, 0,608 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 3 h. Se añadió agua a la mezcla para detener la reacción y se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 5-6. El producto se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo:1/2 a DCM/MeOH: 20/1) para dar 6-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-ol (370 mg, 90% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 672,2 (M+H).

[000483] Etapa D: Preparación de trifluorometanosulfonato de [6-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo]: A una solución de 6-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-ol (370 mg, 0,551 mmol) y piridina (0,250 ml, 3,03 mmol) en DCM (5 ml) se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,180 ml, 1,06 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y el producto se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/2) para dar trifluorometanosulfonato de [6-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-ilo] (410 mg, 93% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 – 7,57 (m, 4H), 7,51 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,44 – 7,39 (m, 2H), 7,38 – 7,32 (m, 4H), 6,65 – 6,58 (m, 2H), 4,01 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,61 (s, 2H), 3,48 – 3,42 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 1,75 (s, 6H), 1,55(s, 9H), 1,03 (s, 9H).

[000484] Etapa E: Preparación de terc-butil-[[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metoxi]-difenil-silano: Una mezcla de Na_2CO_3 (112 mg, 1,06 mmol), [6-[3-[[terc-butil(difenil)silil]oximetil]-1-

biciclo[1,1,1]pentanil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (410 mg, 0,510 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (120 mg, 0,682 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (42 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo Ar. La mezcla se diluyó con EtOAc y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 1/1) para dar terc-butil-[[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metoxi]-difenil-silano (370 mg, rendimiento del 83 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 786,3 (M+H).

[000485] Etapa F: Preparación de [3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metanol: A una solución de terc-butil-[[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metoxi]-difenil-silano (370 mg, 0,424 mmol) en THF (6 ml) se añadió fluoruro de tetra-n-butilamonio (1,0 M en THF, 2,73 ml, 2,73 mmol). La mezcla se agitó a 10 °C durante 5 h. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH:25/1) para dar [3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metanol (228 mg, 98% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 548,2 (M+H).

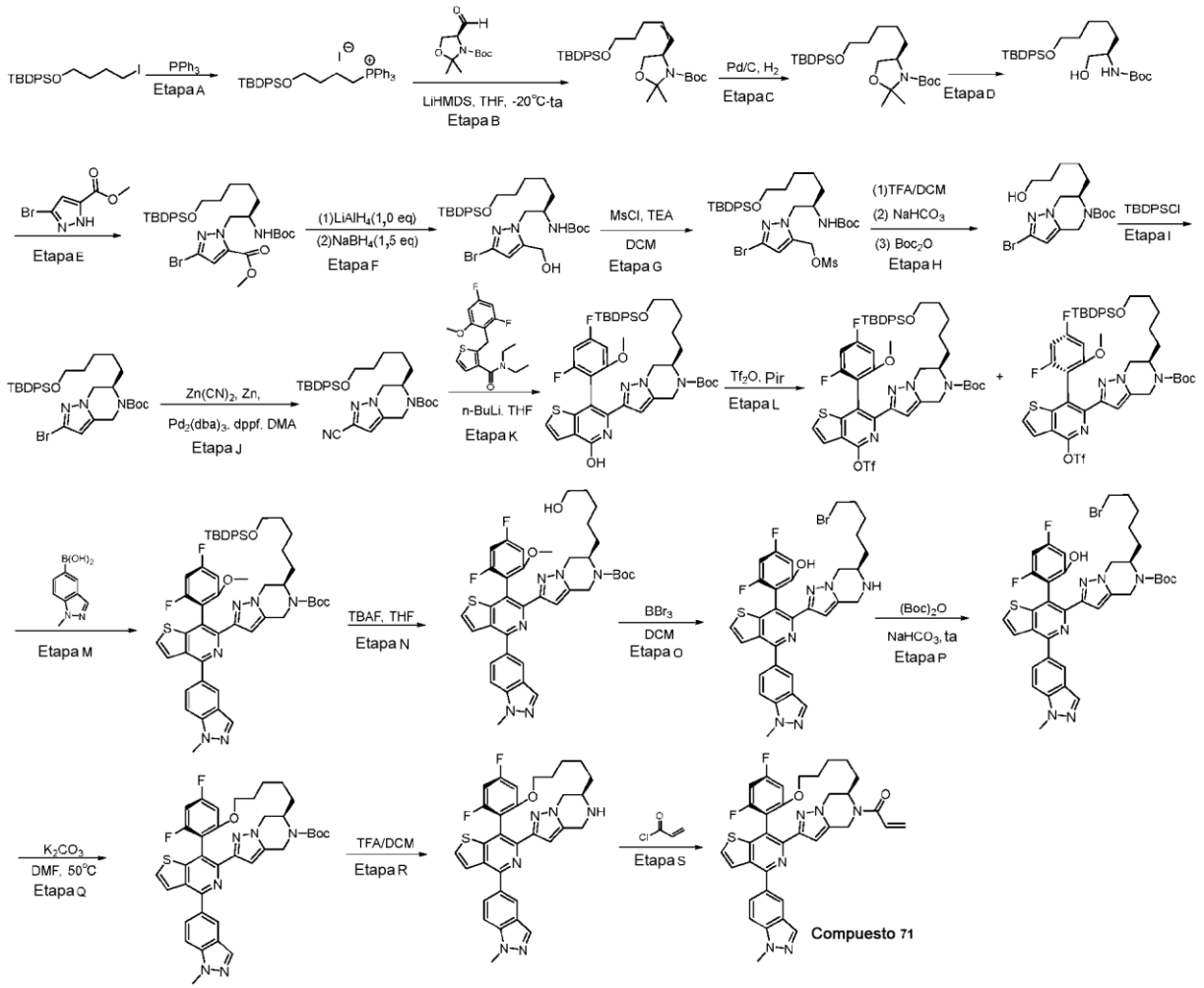
[000486] Etapa G: Preparación de [3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]biciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído: A una solución de [3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metanol (130 mg, 0,237 mmol) en DCM (4 ml) se añadió periodinana Dess-Martin (151 mg, 0,356 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se vertió en agua y se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentró y se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar 3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]biciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído (30 mg, 23% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 546,2 (M+H).

[000487] Etapa H: Preparación de 1-[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-N-metil-mataniamina: A una

solución de 3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]biciclo[1,1,1]pentano-1-carbaldehído (15 mg, 0,028 mmol) en metanol (2 ml) se añadió $MeNH_2$ como una solución de THF (0,1 ml, 0,2 mmol, 2,0 M en THF). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego se añadió cianoborohidruro de sodio (3,5 mg, 0,055 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 horas adicionales. La mezcla se vertió en agua. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para dar el producto crudo 1-[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]-N-metil-metanamina (20 mg) que se usó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 561,2 (M+H).

[000488] Etapa I: Preparación de N-[[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metil]-N-metil-prop-2-enamida: A una solución de 1-[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]biciclo-1-[1,1,1]pentanil]-N-metil-metanamina (20 mg, 0,036 mmol) y TEA (0,015 ml, 0,11 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó cloruro de acriloílo (0,0032 ml, 0,039 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1,5 horas. La mezcla se vertió en una solución acuosa de $NaHCO_3$. El producto se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4anhidro, se concentró y se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar N-[[3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metil]-N-metil-prop-2-enamida (2,8 mg, 12% de rendimiento). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,06 - 3,01 (m, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,92 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,32 - 1,26 (m, 4H), 0,92 - 0,85 (m, 1H). LCMS ESI (+) m/z 615,2 (M+H).

Ejemplo sintético 10: Síntesis de 1-((1^6*R*,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 71**)



[000489] Etapa A: Preparación de (4-((terc-butildifenilsilil)oxi)butil)trifenilfosfonio: A una solución de terc-butil-(4-yodobutoxi)-difenil-silano (14,50 g, 33,1 mmol) en MeCN (150 ml) se añadió trifenilfosfina (9,11 g, 34,7 mmol) bajo Ar. La mezcla se calentó hasta 80 °C y se agitó durante 15 horas. La mezcla se concentró. El residuo se diluyó con EtOAc y se filtró para dar (4-((terc-butildifenilsilil)oxi)butil)trifenilfosfonio (21,40 g, rendimiento del 92 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 – 7,85 (m, 3H), 7,79 – 7,69 (m, 12H), 7,57 – 7,53 (m, 4H), 7,45 – 7,39 (m, 2H), 7,36 – 7,31 (m, 4H), 3,75 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 1,85 – 1,69 (m, 4H), 0,95 (s, 9H).

[000490] Etapa B: Preparación de (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pent-1-en-1-il)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una suspensión de (4-((terc-butildifenilsilil)oxi)butil)trifenilfosfonio (17,40 g, 24,8 mmol) en THF (200 ml) enfriada a -20 °C se añadió LiHMDS (1 N en THF, 29,7 ml, 29,7 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó durante 5 minutos

y luego se añadió (4S)-4-formil-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (6,82 g, 29,8 mmol). Se dejó que la reacción se calentara hasta 24 °C y se agitó durante 2 horas. La reacción se inactivó mediante adición de agua y se extrajo con EtOAc (3 x 70 ml). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. Luego, el crudo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 20% de EtOAc en éter de petróleo para dar (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pent-1-en-1-il)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (7,60 g, rendimiento del 59%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 – 7,63 (m, 4H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 5,52 – 5,34 (m, 2H), 4,74 – 4,52 (m, 1H), 3,99 (dd, J = 8,6, 6,3 Hz, 1H), 3,70 – 3,56 (m, 1H), 2,36 – 2,04 (m, 2H), 1,62 – 1,38 (m, 17H), 1,05 (s, 9H).

[000491] Etapa C: Preparación de (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pent-1-en-1-il)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (7,90 g, 15,1 mmol) y 10 % Pd/C (790 mg) en metanol (90 ml) se agitó a 40 °C durante 4 horas bajo H_2. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a sequedad para dar (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (7,30 g, 92 % de rendimiento) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 – 7,64 (m, 4H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 3,95 – 3,60 (m, 5H), 1,60 – 1,20 (m, 23H), 1,04 (s, 9H).

[000492] Etapa D: Preparación de (R)-(7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxiheptan-2-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (7,00 g, 13,3 mmol) en MeCN (2 ml) se añadió $CuCl_2.H_2O$ (4540 mg, 26,6 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 24 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con EtOAc al 25% en éter de petróleo para dar (R)-(7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxiheptan-2-il)carbamato de terc-butilo (6,60 g, 102% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 386,3 (M-Boc+H).

[000493] Etapa E: Preparación de (R)-3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo: A una solución de (R)-(7-((terc-butildifenilsilil)oxi)-1-hidroxiheptan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,40 g, 2,88 mmol) en THF (20 ml) se añadieron 3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (709 mg, 3,46 mmol) y trifenilfosfina (907 mg, 3,46 mmol) bajo Ar. La mezcla se enfrió a 0 °C y se agitó durante 10 minutos. Luego se añadió DIAD (1,60 ml, 5,76 mmol). Se dejó que la solución amarilla se

calentara hasta 18 °C y se agitó durante 3 horas. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml). Las fracciones orgánicas se lavaron con solución de salmuera saturada (30 ml) y se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 10% de EtOAc en éter de petróleo para dar (R)-3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,60 g, rendimiento del 74%) como un aceite de color amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 572,3 (M-Boc+H).

[000494] Etapa F: Preparación de (R)-(1-(3-bromo-5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo: A una solución de (R)-3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,60 g, 2,38 mmol) en THF (20 ml) se enfrió a 0 °C se le agregó $LiAlH_4$ (162 mg, 4,28 mmol) lentamente bajo Ar. La reacción se inactivó mediante adición de agua (5 ml) y se secó (Na_2SO_4). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se disolvió en etanol (20 ml) y se enfrió a 0 °C. Luego se añadió $NaBH_4$ (45 mg, 1,2 mmol). La suspensión se agitó a 0 °C durante 1 hora adicional. La mezcla se filtró y se concentró. El crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluida con éter de petróleo:EtOAc=5:1 para dar (R)-(1-(3-bromo-5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,10 g, rendimiento del 65%) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 664,3 (M+H).

[000495] Etapa G: Preparación de (R)-(3-bromo-1-(2-((terC-butoxicarbonil)amino)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-1H-pirazol-5-il)metil metanosulfonato: A una solución de (R)-(1-(3-bromo-5-(hidroximetil)-1H-pirazol-1-il)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptan-2-il)carbamato de terc-butilo (1,10 g, 1,54 mmol) en DCM (15 ml) se le agregó N,N-diisopropiletilamina (0,800 ml, 4,61 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (0,180 ml, 2,30 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 24 °C durante 1,5 horas. La mezcla se diluyó con DCM y se lavó con solución de salmuera saturada (25 ml). Las capas orgánicas se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar lugar a (R)-(3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-1H-pirazol-5-il)metilmetanosulfonato crudo (3,2 g) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

[000496] Etapa H: Preparación de (R)-2-bromo-6-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-(3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)-7-((terc-butildifenilsilil)oxi)heptil)-1H-pirazol-5-il)metilo metanosulfonato (2,50 g, 1,73 mmol) en DCM (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol) bajo Ar.

La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. La mezcla se concentró y el residuo se disolvió en etanol (50 ml). Se añadió una solución acuosa de $NaHCO_3$ (50 ml) para ajustar el pH a 8 y la mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,800 ml, 3,46 mmol) y la mezcla se agitó durante 2 horas más. La mezcla se concentró y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con una solución de salmuera saturada (30 ml) y se secaron (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad para dar (R)-2-bromo-6-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo crudo (3,2 g) que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 388,1 (M+H).

[000497] Etapa I: Preparación de (R)-2-bromo-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-4-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2,2-dimetiloxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (3,20 g crudo, 4,12 mmol) en DCM (30 ml) se añadieron imidazol (224 mg, 3,30 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (0,64 ml, 2,47 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 24 °C durante 2 horas. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con DCM. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con éter de petróleo:EtOAc = 20:1 para dar (R)-2-bromo-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (623 mg, rendimiento del 22 %) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 623,3 (M+H).

[000498] Etapa J: Preparación de (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-bromo-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (638 mg, 1,02 mmol) en DMA (10 ml) se añadieron $Zn(CN)_2$ (179 mg, 1,53 mmol), polvo de Zn (13 mg, 0,20 mmol), dppf (113 mg, 0,204 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (93 mg, 0,10 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 120 °C durante 8 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se filtró. El filtrado se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 4-10% de EtOAc en éter de petróleo para dar (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (433 mg, rendimiento del 67%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 – 7,62 (m, 4H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 6,48 (s, 1H), 5,17 – 4,90 (m, 1H), 4,85 – 4,50 (m,

1H), 4,24 – 4,05 (m, 3H), 3,63 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 1,55 – 1,43 (m, 11H), 1,42 – 1,20 (m, 6H), 1,03 (s, 9H).

[000499] Etapa K: Preparación de (6R)-6-[5-[terc-butilo(difenil)silil]oxipentil]-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (377 mg, 0,827 mmol) en THF (8 ml) se enfrió a -60 °C se le agregó n-BuLi (0,33 ml, 2,5 N en THF, 0,83 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 20 minutos. Se añadió una solución de (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (395 mg, 0,690 mmol) en THF (2 ml). Después se dejó que la mezcla resultante se calentara a 24 °C y se agitó durante 3 horas adicionales. La reacción se inactivó mediante adición de NH_4Cl acuoso saturado (5 ml) y se extrajo con EtOAc (2 x 7 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH=20:1) para dar (6R)-6-[5-[terc-butil(difenil)silil]oxipentil]-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (488 mg, rendimiento del 67 %) como un aceite incoloro. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,97 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 5H), 7,46 – 7,32 (m, 6H), 7,24 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,68 – 6,60 (m, 2H), 5,26 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 5,05 – 4,48 (m, 2H), 4,21 – 3,93 (m, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,63 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 1,58 – 1,22 (m, 17H), 1,03 (s, 9H).

[000500] Etapa L: Preparación de (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-(7-((S)-2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (6R)-6-[5-[terc-butil(difenil)silil]oxipentil]-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (288 mg, 0,343 mmol) y piridina (0,110 ml, 1,37 mmol) en DCM (5 ml) se enfrió a 0 °C se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,087 ml, 0,52 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo con 5-20% EtOAc en éter de petróleo para dar el isómero más polar, (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-(7-((S)-2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-

(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (165 mg, 50% de rendimiento), y el isómero menos polar, (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-(7-((R)-2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (120 mg, 36% de rendimiento).

[000501] Etapa M: Preparación de (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-(7-((S)-2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (264 mg, 0,272 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,10 ml) se agregó ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (57 mg, 0,33 mmol), carbonato de sodio (58 mg, 0,54 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (31 mg, 0,027 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc= 1:2) para dar (R)-6-(5-((terc-butildifensilsilil)oxo)pentil)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (259 mg, 100% de rendimiento).

[000502] Etapa N: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-((S)-7-2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (259 mg, 0,272 mmol) en THF (1 ml) se enfrió a 0 °C y se le agregó TBAF (1,0 N en THF, 0,44 ml, 0,44 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 18 °C durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El crudo se purificó por TLC preparativa (EtOAc) para dar (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (180 mg, 93% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 715,3 (M+H).

[000503] Etapa O a etapa P: Preparación de (R)-6-(5-bromopentilo)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-

5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6-(5-hidroxipentil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (78 mg, 0,11 mmol) en DCM (1 ml) se enfrió a 0 °C y se le agregó tribromuro de boro (0,31 ml, 3,3 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 12 horas. La mezcla se vertió en agua helada (5 ml) y se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. Se añadió una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (35 mg, 0,16 mmol) en MeOH (3 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 24 horas. La mezcla se diluyó con solución de salmuera saturada (20 ml). Se añadió HCl 1 N para ajustar el pH a 6-7. La mezcla se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía de columna (100 % de DCM, DCM:MeOH=20:1) para dar (R)-6-(5-bromopentilo)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 19% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 663,1 (M+H).

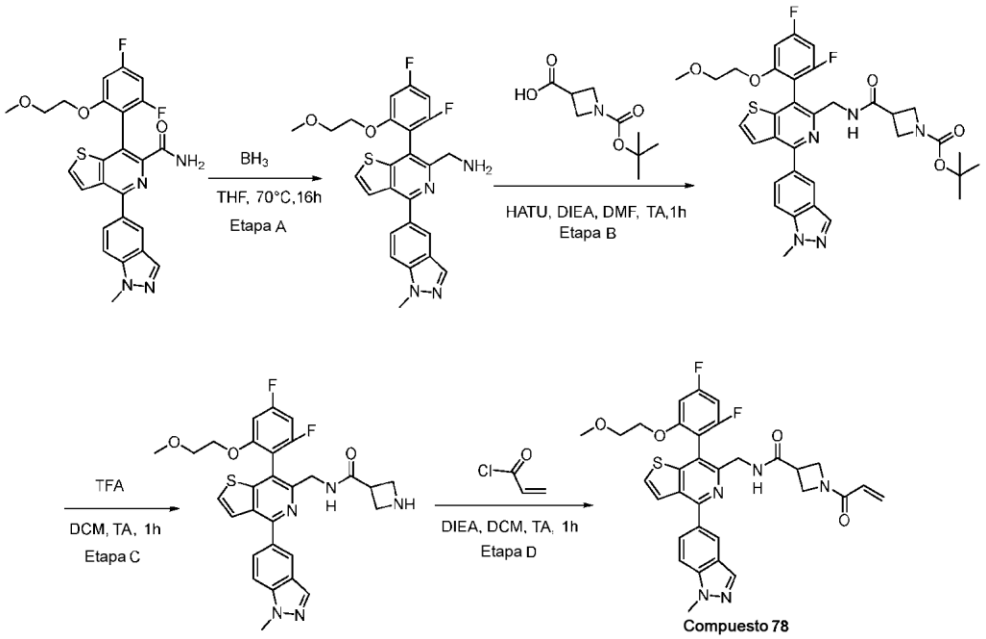
[000504] Etapa Q: Preparación de (1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-1^5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-6-(5-bromopentil)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 0,021 mmol) en DMF (5 ml) se le añadió K_2CO_3 (22 mg, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 4 horas. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) para dar (1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-1^5-carboxilato de terc-butilo (8 mg, 56% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 683,3 (M+H).

[000505] Etapa R: Preparación de (1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-15-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetraidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-1^5-carboxilato de terc-butilo (8,0 mg, 0,012 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla se agitó

a 15 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró directamente para dar (1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-15-carboxilato de terc-butilo (15 mg) que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 583,2 (M+H).

[000506] Etapa S: Preparación de 1-((1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5-yl)prop-2-en-1-ona: A una solución de (1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-15-carboxilato de terc-butilo crudo (15 mg, 0,012 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y agua (2 ml) enfriado a 0 °C se le agregó $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. Una solución de cloruro de acriloílo (1,6 mg, 0,018 mmol) en DCM (0,1 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. Las capas orgánicas separaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((1^6R,*E*)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclononafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona (4,2 mg, rendimiento del 54%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 2H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 6,90 – 6,67 (m, 3H), 6,35 – 6,26 (m, 1H), 5,84 – 5,78 (m, 2H), 5,08 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,68 – 4,49 (m, 2H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 1H), 1,69 – 1,49 (m, 2H), 1,29 – 0,95 (m, 6H). LCMS ESI (+) m/z 637,2 (M+H).

Ejemplo sintético 11: Síntesis de N-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metil]-1-prop-2-enoil-azetidina-3-carboxamida (**Compuesto 78**)



[000507] Etapa A: Preparación de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)metanamina: Una mezcla de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxamida (43 mg, 0,087 mmol) y BH_3-Me_2S (0,087 ml, 2,0 M, 0,17 mmol) en THF (2 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se diluyó con una solución de HCl 2 N y se agitó durante 30 min. La reacción se concentró al vacío y se basificó con una solución saturada de $NaHCO_3$. La reacción se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida para dar [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metanamina (80 mg, 67% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 481,1 (M+H).

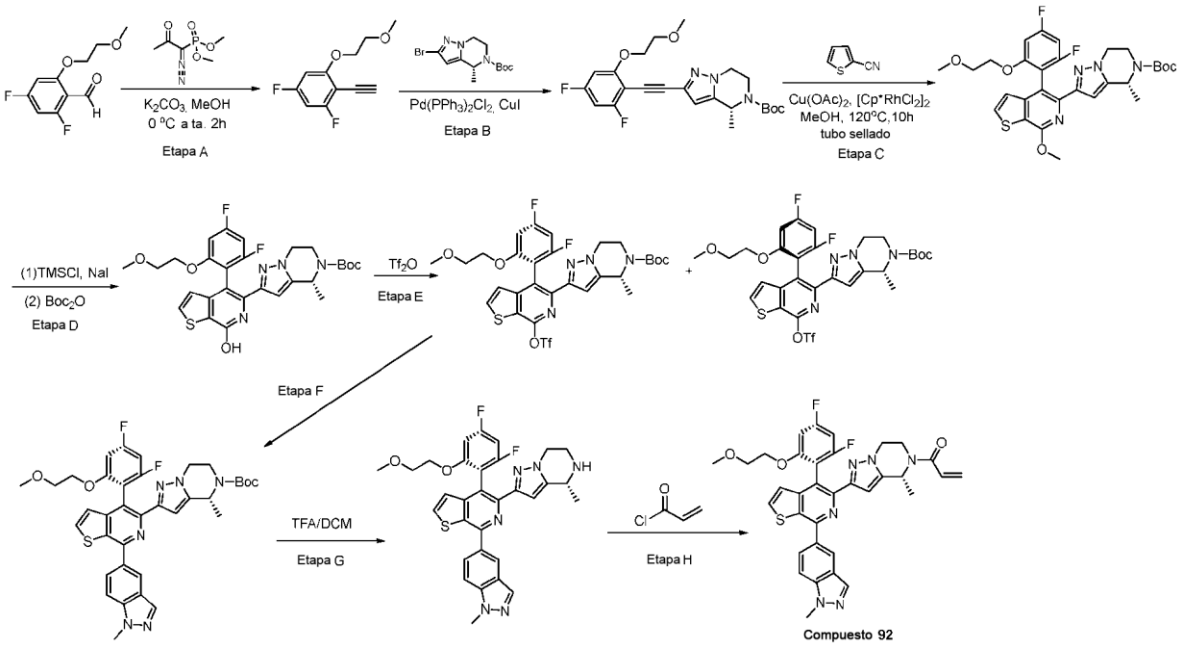
[000508] Etapa B: Preparación de 3-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metilcarbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de ácido 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina-6-carboxílico (70 mg, 0,14 mmol), 3-aminoazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (29 mg, 0,17 mmol), HATU (81 mg, 0,21 mmol) y DIPEA (0,10 ml, 0,56 mmol) en DMF (5 ml) se agitó a ta durante 1 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se disolvió en agua (50 ml). La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo (2 × 50 ml). Las capas orgánicas se combinaron y se secaron sobre $MgSO_4$. El residuo se purificó por cromatografía flash (0-5% MeOH en DCM) para obtener 3-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metilcarbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 88% de

rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 664,1 (M+H).

[000509] Etapa C: Preparación de N-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metil]azetidina-3-carboxamida: Una mezcla de 3-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metilcarbamoil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (8,0 mg, 0,012 mmol) en TFA (2 ml) y DCM (10 ml) se agitó a ta durante 1 h. Tras completar la reacción, la mezcla se concentró y se diluyó con H_2O. La mezcla se basificó por solución acuosa saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidra y se concentraron a presión reducida para dar N-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metil]azetidina-3-carboxamida (5,0 mg, 74% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 564,1 (M+H).

[000510] Etapa D: Preparación de N-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metil]-1-prop-2-enoil-azetidina-3-carboxamida: A una solución agitada de N-[[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metil]azetidina-3-carboxamida (82 mg, 0,15 mmol) y DIEA (0,041 ml, 0,29 mmol) en DCM (10 ml) se le agregó cloruro de acriloílo (0,012 ml, 0,15 mmol) a 0 °C. La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua, luego se extrajo con DCM. La capa orgánica combinada se secó con Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía CombiFlash® eluyendo con MeOH– DCM (0 a 5%) para dar N-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]metil]-1-prop-2-enoil-azetidina-3-carboxamida (25 mg,23% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, *J* = 11,2 Hz, 1H), 8,28 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, *J* = 10,6, 3,4 Hz, 2H), 7,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 7,04 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 6,90 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H), 6,33 – 6,21 (m, 2H), 5,74 (dd, *J* = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 2H), 4,39 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 4,29 (td, *J* = 8,6, 4,3 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H), 4,20 – 4,12 (m, 2H), 4,04 (td, *J* = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,40 (ddd, *J* = 8,9, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 618,1 (M+H).

Ejemplo sintético 12: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 92**)



[000511] Etapa A: Preparación de 2-etinil-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno: A una suspensión de 2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)benzaldehído (500 mg, 2,31 mmol) y carbonato de potasio (639 mg, 4,63 mmol) en metanol (8 ml) se añadió 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (578 mg, 3,01 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 1 h a ta. La mezcla se diluyó con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 20/1). Las fracciones deseadas se concentraron para dar 2-etinil-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (410 mg, rendimiento del 84%) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 213,1 (M+H).

[000512] Etapa B: Preparación de (R)-2-((2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)etinil)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de 2-etinil-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (1,80 g, 8,48 mmol), (R)-2-bromo-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (3,22 g, 10,2 mmol), cloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (298 mg, 0,424 mmol), trietilamina (3,50 ml, 25,4 mmol) y yoduro de cobre(I) (81 mg, 0,42 mmol) en DMF (10 ml) se agitó a 85 °C durante 10 h bajo N_2. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para dar (R)-2-((2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)etinil)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,60 g, 42 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS

ESI (+) m/z 448,2 (M+H).

[000513] Etapa C: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-metoxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (4R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 2,23 mmol), tiofeno-2-carbonitrilo (0,370 g, 3,35 mmol), acetato de cobre(II) monohidrato (714 mg, 3,58 mmol) y bis[(pentametilciclopentadienil)diclororodio] (41 mg, 0,067 mmol) en metanol (20 ml) se agitó a 120 °C durante 10 h bajo N_2 en un tubo sellado. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-metoxietieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (283 mg, 22 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 587,3 (M+H).

[000514] Etapa D: Preparación de (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-metoxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,514 mmol) y yoduro de sodio (385 mg, 2,57 mmol) en MeCN (7 ml) se le agregó trifluorometanosulfónico (0,330 ml, 2,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9 y luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,22 ml, 0,93 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h más. Se añadió una solución acuosa de HCl 1 M a 0 °C para ajustar el pH a 5 y la mezcla se diluyó con agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 a 100 % de EtOAc) para dar (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (255 mg, 68 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 573,2 (M+H).

[000515] Etapa E: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-

7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (250 mg, 0,436 mmol) y piridina (0,17 ml, 2,1 mmol) en DCM (7 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (185 mg, 0,654 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para dar el isómero más polar, (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato terc-butilo (95 mg, 31% de rendimiento), y el isómero menos polar, (R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (165 mg, 54% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 705,1 (M+H).

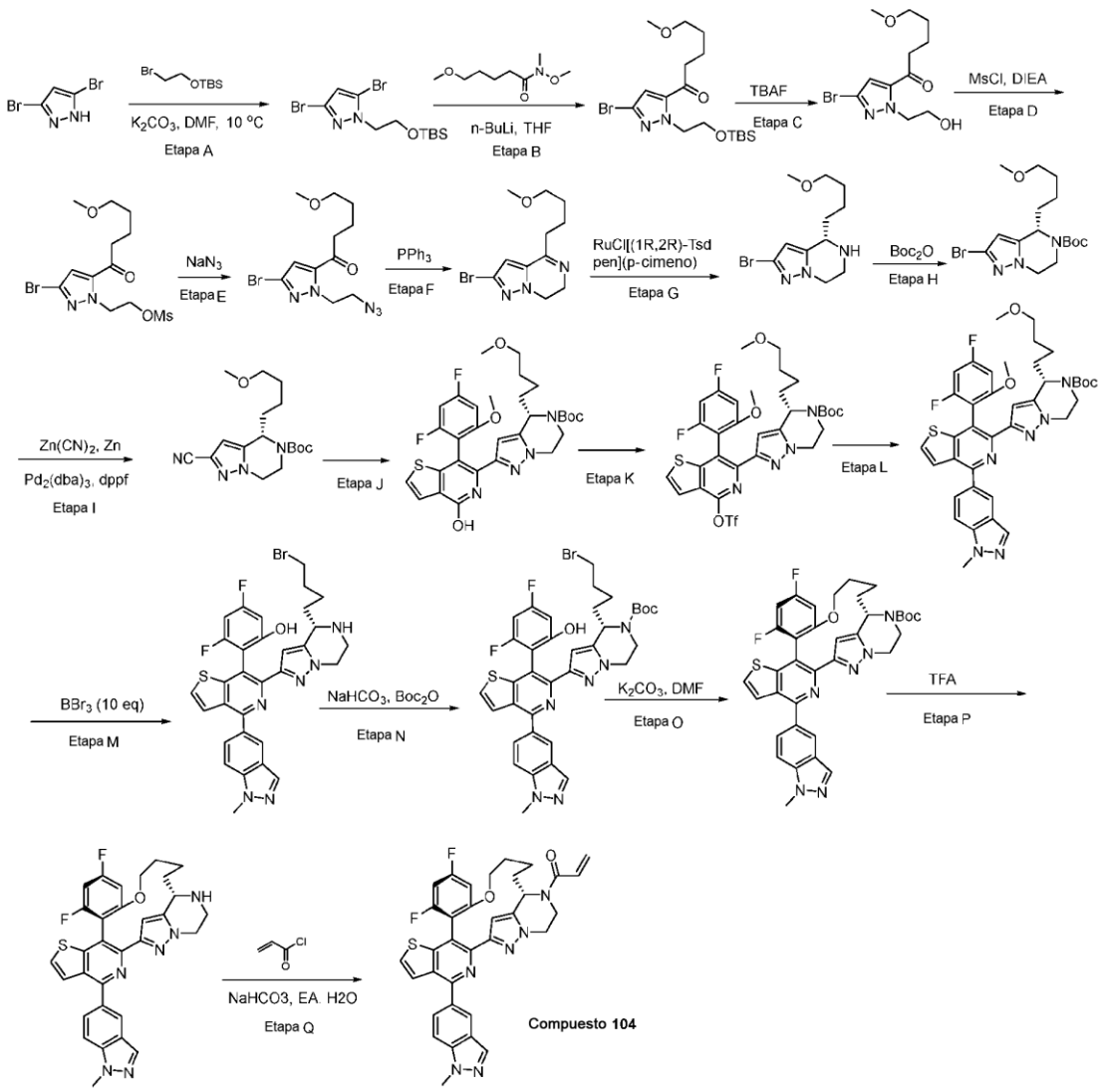
[000516] Etapa F: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,050 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (11 mg, 0,065 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,7 mg, 0,0050 mmol) y carbonato de sodio (11 mg, 0,099 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h bajo N_2. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 20/1) para dar (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 79% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 687,3 (M+H).

[000517] Etapa G: Preparación de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[2,3-c]piridina: A una solución de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (27 mg, 0,039 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse bajo presión reducida para dar (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-tieno[2,3-c]piridina crudo (35 mg, 100% de rendimiento), que se usó en el

siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 587,2 (M+H).

[000518] Etapa H: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una solución de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)-5-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[2,3-c]piridina crudo (35 mg, 0,039 mmol) en EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta durante 5 min, y luego la mezcla se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acriloílo (4,8 mg, 0,053 mmol) en DCM seco (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (20 mg, 81% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,00 – 6,72 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71-5,42 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,17 – 4,03 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 641,3 (M+H).

Ejemplo sintético 13: Síntesis de N-[2-[2-[5-fluoro-2-[3-fluoro-4-(1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-il)tieno[2,3-d]piridazin-7-il]fenoxi]etoxi]etil]carbamato de terc-butilo (**Compuesto 104**)



[000519] Etapa A: Preparación de terc-butil-[2-(3,5-dibromopirazol-1-il)etoxi]-dimetil-silano: A una solución de 3,5-dibromo-1H-pirazol (20,00 g, 88,5 mmol) en DMF (60 ml) se añadieron K_2CO_3 (18,33 g, 133 mmol) y (2-bromoetoxi)-terc-butildimetilsilano (23,0 ml, 106 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 6 h. Se añadió disolvente mezclado (éter de petróleo/EtOAc 1/1, 0,8 L) y se filtró la mezcla de reacción. El filtrado se lavó con solución de salmuera (300 ml x 2). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 5/1) para dar terc-butil-[2-(3,5-dibromopirazol-1-il)etoxi]-dimetil-silano (30,00 g, rendimiento del 88%). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,33 (s, 1H), 4,28 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,01 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 0,88 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[000520] Etapa B: Preparación de 1-[5-bromo-2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona: A una solución agitada de terc-butil-[2-(3,5-dibromopirazol-1-il)etoxi]-dimetil-silano (20,00 g, 52,1 mmol) en THF (200 ml) a -65 °C bajo argón, se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 21,9 ml, 54,7 mmol) mediante una jeringa durante 15 min. La solución se agitó a -65 °C durante 50 min. A continuación, se añadió una solución de N,5-dimetoxi-N-metil-pentanamida (10,03 g, 57,3 mmol) en THF (20 ml). La solución se agitó a -65 °C durante 1 h y a 20 °C durante 16 h. Se añadió solución acuosa HCl (1 N) para ajustar el pH a 4. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (200 ml × 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (300 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 10/1) para dar 1-[5-bromo-2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona (18,0 g, 62% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,87 (s, 1H), 4,72 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 3,47 (t, J = 6,0 Hz, 2 H), 3,39 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 1,90-1,80 (m, 2H), 1,75-1,65 (m, 3H), 0,87 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[000521] Etapa C: Preparación de 1-[5-bromo-2-(2-hidroxietil)pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona: A una solución de 1-[5-bromo-2-[2-[terc-butil(dimetil)silil]oxietil]pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona (18,00 g, 42,9 mmol) en THF (100 ml) se añadió TBAF (2,0 M en THF, 43,0 ml, 85,8 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc dos veces. La fase orgánica combinada se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1/1) para lograr 1-[5-bromo-2-(2-hidroxietil)pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona (9,00 g, 62% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,85 (s, 1H), 4,67 (t, J = 4,8 Hz, 2 H), 3,99 (s, 2 H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,32 (s, 3H), 2,85 (t, J = 7,2 Hz, 2 H), 2,70-2,60 (m, 1H), 1,80-1,60 (m, 5H).

[000522] Etapa D: Preparación de metanosulfonato de 2-[3-bromo-5-(5-metoxipentanoil)pirazol-1-il]etilo: A una solución de 1-[5-bromo-2-(2-hidroxietil)pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona (8,60 g, 28,2 mmol) en DCM (60 ml) se añadió N,N-diisopropiletilamina (15,0 ml, 84,5 mmol) seguido de cloruro de metanosulfonilo (3,30 ml, 42,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a durante 1 hora a 10 °C. La mezcla se lavó con solución de $NaHCO_3$ saturada y solución de salmuera. La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró para proporcionar metanosulfonato de 2-[3-bromo-5-(5-metoxipentanoil)pirazol-1-il]etilo (11,00 g, 92% de rendimiento). El crudo se utilizó en el siguiente paso directamente. ^{1}H NMR (400 MHz,

$CDCl_3$) δ 6,87 (s, 1H), 4,85 (t, J = 5,6 Hz, 2 H), 4,57 (t, J = 5,2 Hz, 2 H), 3,40 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,33 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 2,86 (t, J = 7,6 Hz, 2 H), 1,83-1,75 (m, 2H), 1,70-1,60 (m, 3H).

[000523] Etapa E: Preparación de 1-[2-(2-azidoetil)-5-bromo-pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona: A una solución de metanosulfonato de 2-[3-bromo-5-(5-metoxipentanoil)pirazol-1-il]etilo (11,0 g, 25,8 mmol) en DMF (50 ml) se añadió azida sódica (3,36 g, 51,7 mmol). La reacción se agitó a 65 °C durante 4 horas. Después de enfriar, la reacción se detuvo con H_2O y se extrajo con EtOAc dos veces. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron para obtener 1-[2-(2-azidoetil)-5-bromo-pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona (9,60 g, 96% de rendimiento).

[000524] Etapa F: Preparación de 2-bromo-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de 1-[2-(2-azidoetil)-5-bromo-pirazol-3-il]-5-metoxi-pentan-1-ona (9,60 g, 23,3 mmol) en THF (100 ml)/agua (20 ml) se añadió trifenilfosfina (7,32 g, 27,9 mmol). La mezcla se agitó a 80 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 1/1 a EtOAc puro) para obtener 2-bromo-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (4,80 g, 72% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 286,0 (M+H).

[000525] Etapa G: Preparación de (4S)-2-bromo-4-(4-metoxibutil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una suspensión de 2-bromo-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (4,60 g, 16,1 mmol) en DMF (40 ml) / agua (40 ml) se añadieron HCOONa (4,37 g, 64,3 mmol) y RuCl[(1R,2R)-Tsdpen](p-cimeno) (0,51 g, 0,80 mmol). La mezcla se agitó a 55 °C durante 16 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió H_2O y la mezcla se extrajo con DCM dos veces. Después del secado y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH = 20/1) para proporcionar (4S)-2-bromo-4-(4-metoxibutil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (4,10 g, 88% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,02 (s, 1H), 4,20-3,90 (m, 3 H), 3,39 (t, *J* = 6,8 Hz, 3 H), 3,33 (s, 3 H), 3,20-3,10 (m, 1H), 1,90-1,80 (m, 1H), 1,75-1,45 (m, 7H).

[000526] Etapa H: Preparación de (4S)-2-bromo-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-bromo-4-(4-metoxibutil)-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (3,60 g, 12,5 mmol) en DCM (50 ml) se añadieron trietilamina (5,2 ml, 37,5 mmol) y Boc_2O (3,27 g, 15,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. Se añadió agua y se extrajo con DCM dos veces. Después del secado y concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 5/1) para proporcionar (4S)-

2-bromo-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 23% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,06 (s, 1H), 5,30-5,10 (m, 1H), 4,60-4,20 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,37 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,32 (s, 3H), 1,82-1,72 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,46 (s, 11H).

[000527] Etapa I: Preparación de (4S)-2-ciano-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de (4S)-2-bromo-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazine-5-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, 3,09 mmol) en DMA (20 ml) se agregó dicianozinc (544 mg, 4,64 mmol), zinc (40 mg, 0,62 mmol), dppf (345 mg, 0,618 mmol) y $Pd_2(dba)_3$ (283 mg, 0,309 mmol). La solución se agitó a 120 °C durante 16 h bajo atmósfera de Ar. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Se añadió agua (50 ml) y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (100 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 4/1) para dar (4S)-2-ciano-4-(4-methoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 77% de rendimiento) como un aceite. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,46 (s, 1H), 5,40-5,10 (m, 1H), 4,65-4,35 (m, 1H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 1H), 3,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,33 (s, 3H), 1,80-1,70 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H), 1,52 (s, 11H).

[000528] Etapa J: Preparación de (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (244 mg, 0,718 mmol) en THF (5 ml) se le agregó n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,263 ml, 0,658 mmol) gota a gota -65 °C. La mezcla se agitó a -65 °C durante 40 min bajo Ar. Una solución de (4S)-2-ciano-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,598 mmol) en THF (3 ml) se agregó. Se retiró el baño de hielo seco y la mezcla se agitó a 15 °C durante 3 h. La reacción se inactivó con NH_4Cl saturado y se extrajo con EtOAc dos veces. Después del secado y la concentración, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/1 a DCM/MeOH = 9/1) para producir (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 58 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 601,2 (M+H).

[000529] Etapa K: Preparación de (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-

(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (210 mg, 0,350 mmol) y DIPEA (0,310 ml, 1,75 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,089 ml, 0,524 mmol) en DCM (1 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 1 h. La reacción se detuvo con H_2O y se extrajo con DCM dos veces. Después del secado y la concentración, el residuo se purificó por Prep-TLC (éter de petróleo/EtOAc:2/1) para producir (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 90 % de rendimiento).

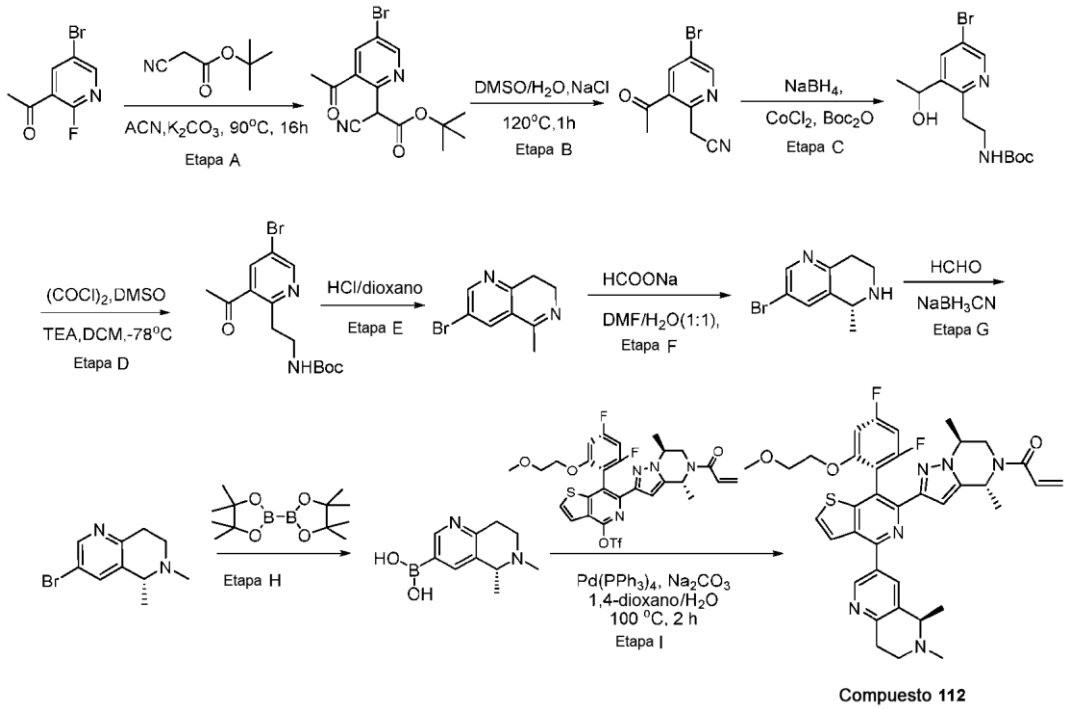
[000530] Etapa L: Preparación de (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,273 mmol), ácido (1-metilindazol-5-il)borónico (96 mg, 0,55 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (32 mg, 0,027 mmol) y Na_2CO_3 (145 mg, 1,36 mmol) en 1,4-dioxano (18 ml) / agua (2 ml) se agitó a 100 °C durante 3 h bajo Ar. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH: 30/1) para producir (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (230 mg, 94 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 715,4 (M+H).

[000531] Etapa M: Preparación de (4S)-4-(4-bromobutil)-2-[7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-[7-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4-(4-metoxibutil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,042 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó solución de tribromuro de boro (0,12 ml, 1,3 mmol) en DCM lentamente a -20 °C. La mezcla se agitó a 15 °C durante 16 h. Se añadió agua para extinguir la reacción a 0 °C, se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8 y luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,029 ml, 0,13 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 3 horas. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM dos veces. Después del secado y la concentración, el residuo se purificó por prep-TLC (DCM/MeOH : 19/1) para producir

(4S)-4-(4-bromobutil)-2-[7-(2,4-difluoro-6-hidroxi- fenil)-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (16 mg, 51% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 749,2/751,2 (M+H).

[000532] Etapa N a Etapa Q: Preparación de (*S,Z*)-1-(3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,4)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclooctafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 10 Etapa Q a Etapa S, sustituyendo terc-butilo (4S)-4-(4-bromobutil)-2-[7-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato para (R)-6-(5-bromopentil)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo en el Paso Q. El crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar (*S,Z*)-1-(3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,4)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclooctafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona como sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,70-5,40 (m, 1H), 4,70-4,40 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 2H), 2,50-2,20 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,55-1,15 (m, 5H). LCMS ESI (+) m/z 623,2 (M+H).

Ejemplo sintético 14: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 112**)



[000533] Etapa A: Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil)-2-cianoacetato de terc-butilo: A una solución de 1-(5-bromo-2-fluoro-3-piridil)etanona (75,0 g, 344 mmol) en acetonitrilo (1000 ml) se añadieron K_2CO_3 (190,2 g, 1376 mmol) y 2-cianoacetato de terc-butilo (72,8 g, 516 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 0-100%) para dar 2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil)-2-cianoacetato de terc-butilo (110,0 g, 85% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 339,0/340,9 (M+H).

[000534] Etapa B: Preparación de 2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil) acetonitrilo: A una solución de 2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil)-2-cianoacetato de terc-butilo (110,0 g, 324,0 mmol) en DMSO (345 ml) se añadió NaCl (37,9 g, 649 mmol) y agua (172 ml) y la solución resultante se agitó a 120 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con EtOAc (300 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 x 2 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 0-20%) para dar 2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil) acetonitrilo (36,0 g, 46% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 239,1/241,1 (M+H).

[000535] Etapa C: Preparación de N-[2-[5-bromo-3-(1-hidroxietil)-2-piridil] etil] carbamato de terc-butilo: A una solución de 2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil)acetonitrilo (36,0 g, 151 mmol) en metanol (360 ml) a 0 °C se añadió $NaBH_4$ (5,70 g, 151 mmol) y la reacción se agitó a 0 °C

durante 1 hora. Después de enfriar la mezcla a -20 °C, se añadió $CoCl_2$•Se añadieron $6H_2O$ (39,1 g, 164 mmol), Boc_2O (45,6 g, 209 mmol) y $NaBH_4$ (5,65 g, 149 mmol). La mezcla se agitó a -20 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con NH_4Cl acuoso saturado (700 ml) y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron en sulfato de sodio anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (50 % de acetato de etilo/éter de petróleo) para proporcionar N-[2-[5-bromo-3-(1-hidroxietil)-2-piridil] etil]carbamato de terc-butilo (24,2 g, 42 % de rendimiento) como un sólido blanquecino. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 5,11 (dd, J = 6,1, 3,0 Hz, 2H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,53 – 3,44 (m, 1H), 3,10 – 3,00 (m, 1H), 2,98 – 2,84 (m, 2H), 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,36 (s, 9H). LCMS ESI (+) m/z 345,0/346,9 (M+H).

[000536] Etapa D: Preparación de N-[2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil) etil] carbamato de terc-butilo: A una solución de $(COCl)_2$ (17,8 g, 140 mmol) en DCM (160 ml) a -78 °C bajo Ar se añadió gota a gota DMSO (21,9 g, 280 mmol) en DCM (20 ml), y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. N-[2-[5-bromo-3-(1-hidroxietil)-2-piridil]etil]carbamato de terc-butilo (24,2 g, 70,1 mmol) en DCM (120 ml) a la mezcla de reacción a -78 °C y se continuó agitando durante 1 h. Se añadió TEA (59,0 ml, 421 mmol) a -78 °C y se dejó que la reacción se calentara a ta. Se añadió agua a la mezcla de reacción y se extrajo con diclorometano. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio anhidro y se evaporó a presión reducida para dar N-[2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil)etil]carbamato de terc-butilo crudo, que se utilizó directamente en la siguiente reacción. LCMS ESI (+) m/z 343,1/345,1 (M+H).

[000537] Etapa E: Preparación de 3-bromo-5-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina: A una solución de N-[2-(3-acetil-5-bromo-2-piridil)etil]carbamato de terc-butilo (35,0 g, 61,2 mmol) en DCM (230 ml) se añadió HCl 4N/dioxano (122 ml, 489 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 3 h. Se separó el disolvente y se añadió agua (300 ml). El pH se ajustó a ~12 con NaOH al 20 %. La mezcla se extrajo con DCM (200 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (100 x 2 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para dar 3-bromo-5-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina (17,5 g, 95% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 225,0/227,0 (M+H).

[000538] Etapa F: Preparación de (5R)-3-bromo-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina: Una mezcla de 3-bromo-5-metil-7,8-dihidro-1,6-naftiridina (17,5 g, 77,7 mmol), HCOONa (26,4 g,

389 mmol) y RuCl(p-cimeno)[(S,S)-Ts-DPEN] (2,47 g, 3,89 mmol) en DMF (200 ml) y agua (200 ml) se agitó a 40 °C bajo N_2 durante 16 h. Se diluyó la mezcla con agua (500 ml) y se extrajo con DCM (200 ml x 5). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH: DCM = 1:30) para obtener el producto crudo (10,5 g, 88 % ee) que se disolvió en EtOAc (735 ml). Se añadió ácido (+)-dibenzoil-D-tartárico (18,2 g) y la mezcla se agitó a 75 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y se lavó con EtOAc para dar el producto deseado en 97% ee. La torta de filtración se añadió a un matraz. Se añadió DCM (100 ml) y H_2O (100 ml). La mezcla se enfrió a 0-10 °C y el pH se ajustó a 10-11 con una solución acuosa de NaOH al 20%. Después de agitar durante 10 minutos, la mezcla se extrajo con DCM (30 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para obtener (5R)-3-bromo-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (3,00 g, 17% de rendimiento) como un aceite amarillo pálido. LCMS ESI (+) m/z 227,0/229,0 (M+H).

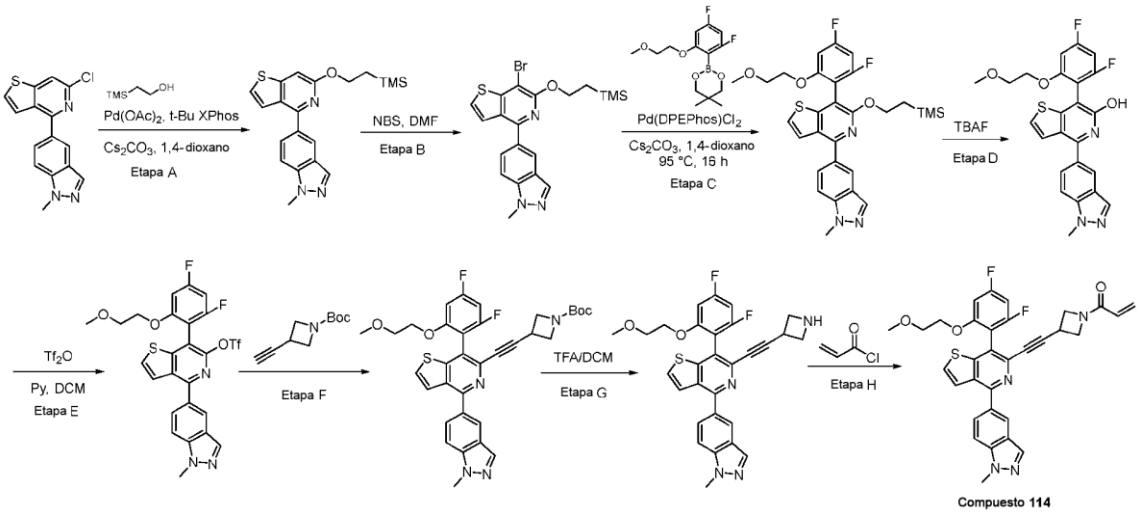
[000539] Etapa G: Preparación de (5R)-3-bromo-5,6-dimetil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina: A una solución de (5R)-3-bromo-5-metil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (3300 mg, 14,53 mmol) y HCHO (solución acuosa al 40%, 1,77 g, 21,8 mmol) en metanol (50 ml) se añadió $NaBH_3CN$ (1,37 g, 21,8 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 3 h. La mezcla se concentró a sequedad y el residuo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con MeOH al 3% en DCM. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para obtener (5R)-3-bromo-5,6-dimetil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina (2,50 g, 71% de rendimiento) como un aceite marrón. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,45 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,18 – 3,09 (m, 1H), 2,98 (dt, J = 8,7, 6,3 Hz, 2H), 2,76 (ddd, J = 12,2, 6,9, 5,4 Hz, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,40 (d, J = 6,7 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 241,0/243,0 (M+H).

[000540] Etapa H: Preparación de ácido (R)-(5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)borónico: A una suspensión de (5R)-3-bromo-5,6-dimetil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridina (1,50 g, 6,22 mmol), KOAc (1,50 g, 15,3 mmol) y bis(pinacolato)diboro (2,10 g, 8,27 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadió complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenodicloropaladio(II) diclorometano (450 mg, 0,615 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 4 h bajo Ar. La mezcla se filtró y se lavó con MeCN. El filtrado se concentró y luego se disolvió en H_2O (1 ml), MeCN (1 ml) y TFA (1 ml). El residuo se purificó mediante una columna de fase de reserva para dar sal de ácido trifluoroacético del ácido (R)-(5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-

il)borónico (2,70 g, rendimiento del 90 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 207,2 (M+H).

[000541] Etapa I: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (S)-6-((4R,7S)-5-acriloilo-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (40 mg, 0,047 mmol) en acetato de etilo (1 ml)/agua (1 ml) se añadió $NaHCO_3$ (39 mg, 0,47 mmol) para ajustar el pH a 8. A la mezcla se añadió cloruro de acriloílo (0,0057 ml, 0,070 mmol) a 0 °C y se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron ($MgSO_4$) antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4R,7S)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, 46 % de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 3H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,27 - 6,18 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,43 (m, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 655,4 (M+H).

Ejemplo sintético 15: Síntesis de 1-(3-((7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)etinil)azetidin-1-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 114**)



[000542] Etapa A: Preparación de trimetil-[2-[4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil]silano: A una solución de 6-cloro-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina (800 mg, 2,67 mmol) en 1,4-dioxano (20 ml) se añadieron 2-trimetilsililetanol (4730 mg, 40,0 mmol), carbonato de cesio (2610 mg, 8,01 mmol), acetato de paladio(II) (60 mg, 0,27 mmol) y t-Bu XPhos (227 mg, 0,534 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 8 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 3:1) para dar trimetil-[2-[4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil]silano (0,90 g, 88% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 381,2 (M+H).

[000543] Etapa B: Preparación de 2-[7-bromo-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil-trimetil-silano: A una solución de trimetil-[2-[4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil]silano (1000 mg, 2,62 mmol) en DMF (5 ml) se añadió N-bromosuccinimida (466 mg, 2,62 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc 8:1) para dar 2-[7-bromo-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil-trimetil-silano (710 mg, 59% de rendimiento).

[000544] Etapa C: Preparación de 2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil-trimetil-silano: A una solución de 2-[7-bromo-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil-trimetil-silano (800 mg, 1,74 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se añadieron 2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-dimetil-1,3,2-dioxaborinano (1040 mg, 3,47

mmol), Pd(DPEPhos)Cl_2 (124 mg, 0,174 mmol) y carbonato de cesio (1130 mg, 3,47 mmol). La mezcla se agitó a 95 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía de columna (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para dar 2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil-trimetil-silano (490 mg, 50% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 568,2 (M+H).

[000545] Etapa D: Preparación de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-ol: A una solución de 2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]oxietil-trimetil-silano (450 mg, 0,793 mmol) en THF (5 ml) se añadió TBAF (1,0 M en THF, 12,0 ml, 11,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml). La capa orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH 30:1) para dar 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-ol (180 mg, 49% de rendimiento). LCMS m/z [M+1]: 468,1.

[000546] Etapa E: Preparación de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il] trifluorometanosulfonato: A una solución de 7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-ol (120 mg, 0,257 mmol) en DCM (5 ml), se le añadió piridina (0,210 ml, 2,57 mmol) seguido por trifluorometanosulfónico anhídrido (0,065 ml, 0,38 mmol) bajo 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2), y la capa orgánica combinada se lavó con salmuera (40 ml), se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para dar [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il] trifluorometanosulfonato (140 mg, 82% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 600,1 (M+H).

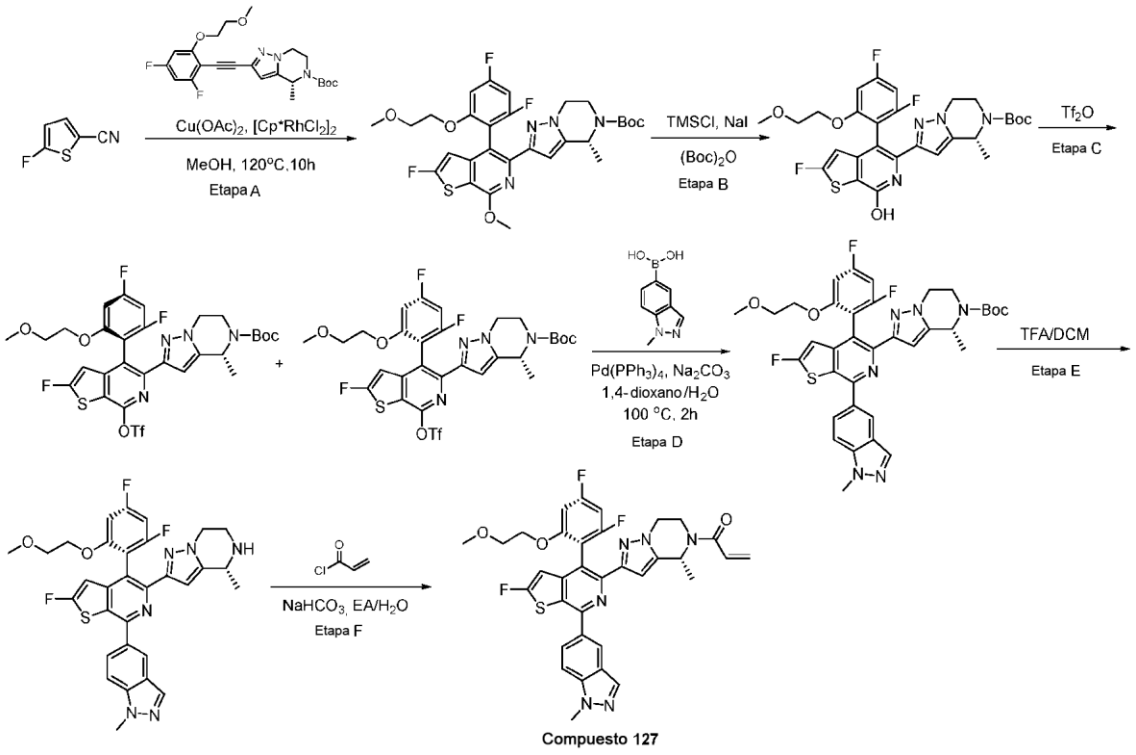
[000547] Etapa F: Preparación de 3-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]etinil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de trifluorometanosulfonato de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il] (15 mg, 0,025 mmol), 3-etinilazetidina-1-carboxilato de terc-butilo (10 mg, 0,055 mmol), carbonato de cesio (25 mg, 0,077 mmol) y cloruro bis(trifenilfosfina)paladio(II) (2,4 mg, 0,0034 mmol) en DMSO (2 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h bajo atmósfera de Ar. La mezcla se diluyó con solución de salmuera y se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se secó

en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo=1/1) para dar 3-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]etinilo]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,6 mg, 28% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 631,3 (M+H).

[000548] Etapa G: Preparación de 6-[2-(azetidin-3-il)etinil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina: A una solución de 3-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]etinil]azetidina-1-carboxilato de terc-butilo (5,6 mg, 0,0071 mmol) en DCM (1 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar sal de ácido trifluoroacético 6-[2-(azetidin-3-il)etinil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina (8,0 mg, 100 % de rendimiento) que se utilizó directamente para la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 531,2 (M+H).

[000549] Etapa H: Preparación de 1-[3-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]etinil]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de sal de ácido 6-[2-(azetidin-3-il)etinil]-7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridina trifluoroacético cruda (8,0 mg, 0,0071 mmol) en agua (2 ml) y acetato de etilo (2 ml) se le añadió Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8. Se agregó bicarbonato de sodio (4,6 mg, 0,055 mmol). La temperatura de la mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota cloruro de acriloílo (0,00090 ml, 0,011 mmol) en DCM (0,1 ml). La mezcla se agitó a esta temperatura durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH: 30/1) para dar 1-[3-[2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]etinil]azetidin-1-il]prop-2-en-1-ona (1,8 mg, rendimiento del 42 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 2H), 5,80 – 5,72 (m, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 5H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 3H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 3,10 (s, 3H). LCMS m/z [M+1]: 585,2

Ejemplo sintético 16: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 127**)



[000550] Etapa A: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-metoxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (4R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,223 mmol), 5-fluorotiofeno-2-carbonitrilo (37 mg, 0,34 mmol), acetato de cobre(II) monohidrato (71 mg, 0,36 mmol) y bis[(pentametil ciclopentadienil)diclororodio] (4,1 mg, 0,0067 mmol) en MeOH (3 ml) se agitó a 120 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 1/1) para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-metoxietieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 33 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 605,2 (M+H).

[000551] Etapa B: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-2-fluoro-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo

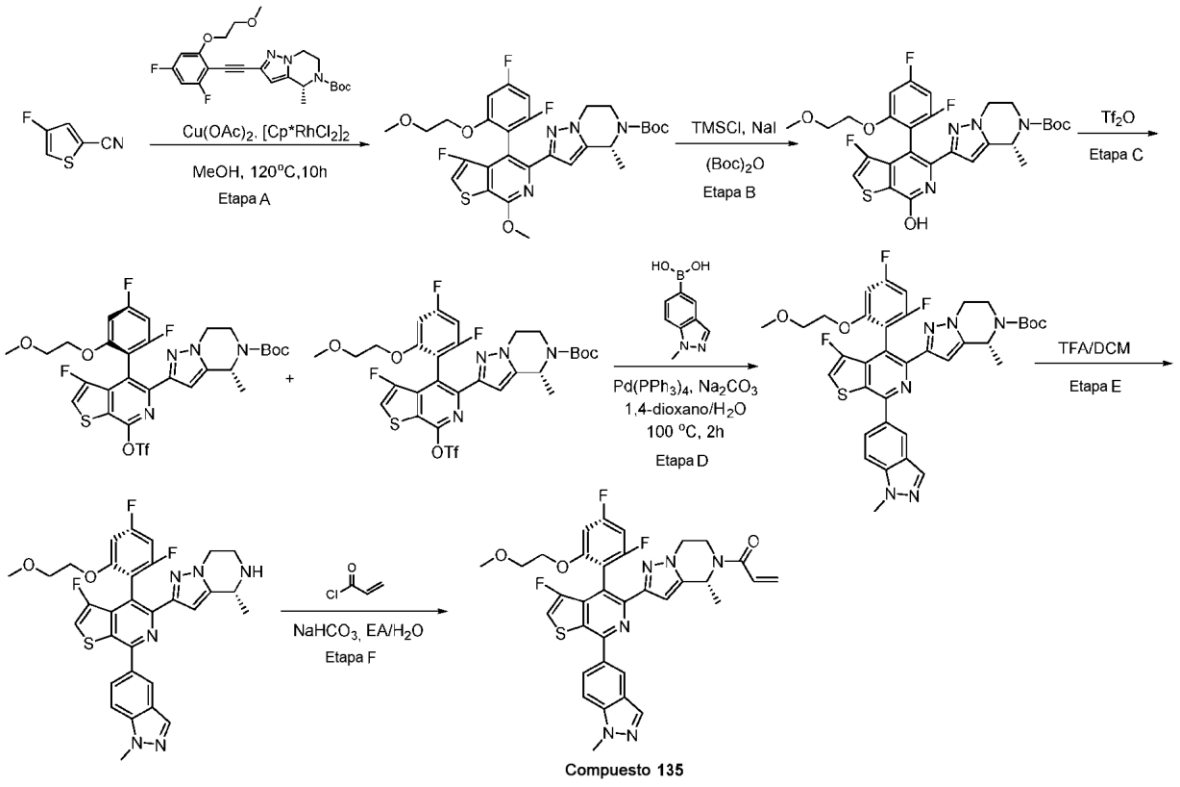
(45 mg, 0,074 mmol) y yoduro de sodio (45 mg, 0,30 mmol) en MeCN (7 ml) se le agregó trimetilclorosilano (0,038 ml, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 3 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 y luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,240 ml, 1,02 mmol) en THF (2ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h adicionales. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por PrepTLC (Éter de Petróleo/EtOAc = 1/1) para dar (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-2-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (39 mg, 89 % de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 591,2 (M+H).

[000552] Etapa C: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-2-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (39 mg, 0,066 mmol) y piridina (0,0320 ml, 0,396 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,017 ml, 0,099 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo/EtOAc = 3/1) para dar el isómero menos polar, (R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato terc-butilo (23 mg, 48% de rendimiento), y el isómero más polar, (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (24 mg, 50% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 723,2 (M+H).

[000553] Etapa D a Etapa F: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 8 Paso I a Paso K, sustituyendo terc-butilo (R)-2-((R)-4-(2,4-

difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato para terc-butil(4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato en el Paso I. El crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2-fluoro-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona como sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,71 (m, 4H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,74 – 5,42 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,23 – 3,99 (m, 6H), 3,48 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 659,2 (M+H).

Ejemplo sintético 17: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 135**)



Compuesto 135

[000554] Etapa A: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-metoxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de

terc-butilo: Una solución de (4R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,670 mmol), 4-fluorotiofeno-2-carbonitrilo (102 mg, 0,805 mmol), $Cu(OAc)_2$ (195 mg, 1,07 mmol) y $[Cp^*RhCl_2]_2$ (12 mg, 0,020 mmol) en MeOH (6 ml) se agitó a 120 °C bajo argón durante 10 h. La mezcla de reacción se filtró. El filtrado se concentró y purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=1:1, Rf=0,6) para dar terc-butil (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro -7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (255 mg, 63 % de rendimiento) como un aceite amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 605,2 (M+H).

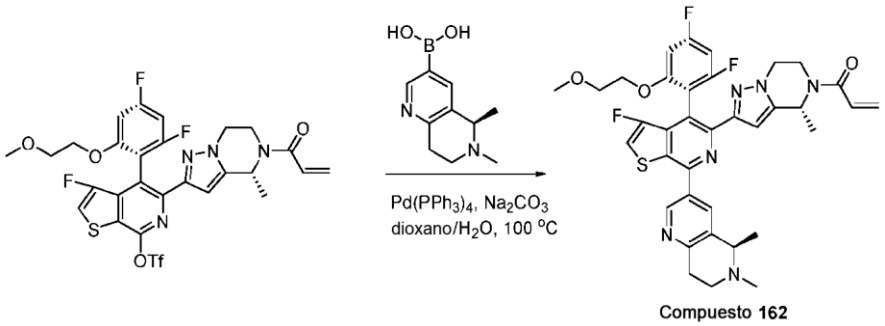
[000555] Etapa B: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (287 mg, 0,475 mmol) y yoduro de sodio (285 mg, 1,90 mmol) en MeCN (5 ml) se le agregó trimetilclorosilano (0,240 ml, 1,90 mmol) a 0 °C. La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 4 h. Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8 y luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,170 ml, 0,712 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 h adicionales. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por PrepTLC (DCM:MeOH = 20:1) para dar (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (225 mg, 76% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 591,2 (M+H).

[000556] Etapa C: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (225 mg, 0,381 mmol) y piridina (0,310 ml, 3,81 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,097 ml, 0,57 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (20 ml), se

secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo/EtOAc = 4/1) para dar el isómero menos polar, (R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato terc-butilo (95 mg, 34% de rendimiento), y el isómero más polar, (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (93 mg, 33% de rendimiento) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 723,1 (M+H).

[000557] Etapa D a Etapa F: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 8 Etapa I a Etapa K, sustituyendo terc-butilo (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato para terc-butil(4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluoro metilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato en el Paso I. El crudo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,37 - 6,21 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,75 - 5,37 (m, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,12 - 3,96 (m, 3H), 3,85 - 3,64 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 659,3 (M+H).

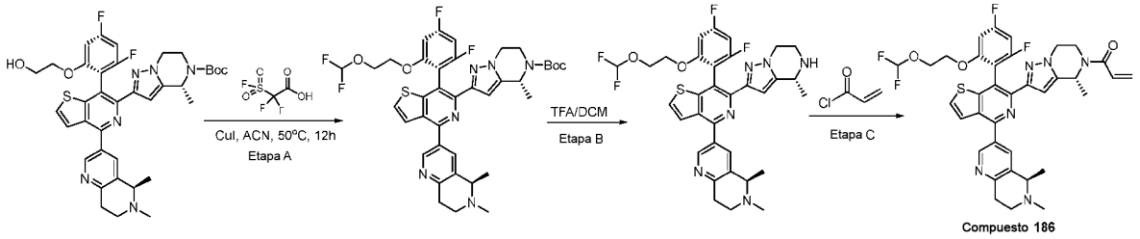
Ejemplo sintético 18: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 162**)



Compuesto 162

[000558] Una suspensión de trifluorometanosulfonato de (R)-5-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-ilo (20 mg, 0,029 mmol), Na_2CO_3 (6,3 mg, 0,059 mmol), ácido [(5R)-5,6-dimetil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico (6,0 mg, 0,029 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (3,4 mg, 0,0029 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo Ar. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo =1/1) para dar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (2,3 mg, 11% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (700 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 6,37 - 6,21 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,74 - 5,40 (m, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 4H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 689,3 (M+H).

Ejemplo sintético 19: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-yl)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 186**)



Compuesto 186

[000559] Etapa A: Preparación de (R)-2-((S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((S)-7-

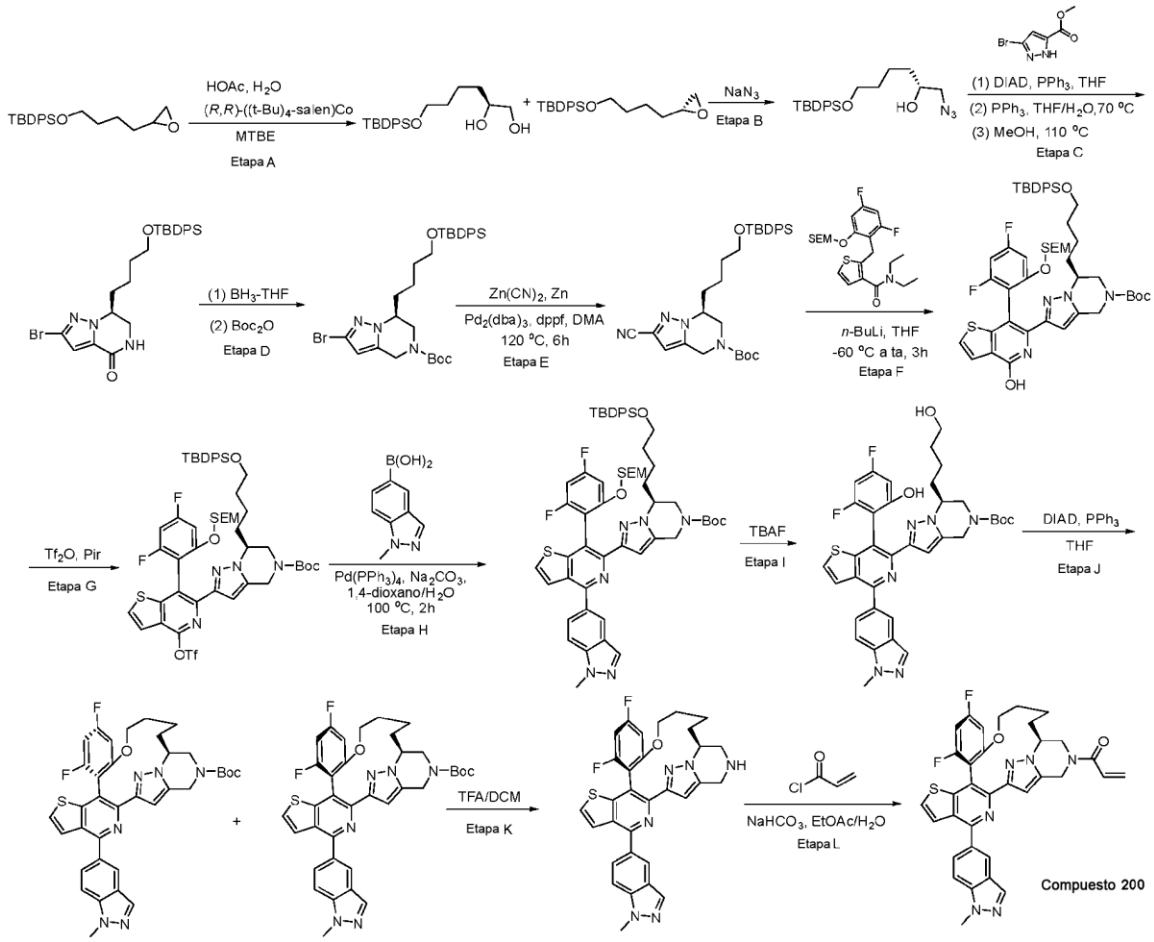
(2,4-difluoro-6-(2-hidroxietoxi)fenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (63,0 mg, 0,0896 mmol) en MeCN (1 ml) se le añadió CuI (3,4 mg, 0,018 mmol) bajo Ar. La mezcla se calentó a 50 °C y se añadió ácido 2,2-difluoro-2-fluorosulfonil acético (32 mg, 0,18 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH:DCM = 1:10, Rf = 0,5) para dar (R)-2-((S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo crudo (30 mg, 31% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 753,2 (M+H).

[000560] Etapa B: Preparación de (S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin: A una solución de (R)-2-((S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,028 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol) gota a gota bajo Ar. La mezcla se agitó a 18 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró hasta secarse para dar (S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina (36 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[000561] Etapa C: Preparación de 1-((R)-2-((S)-7-(2-(2-(difluorometox)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una mezcla de (S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-6-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridina crudo (36 mg, 0,028 mmol) y $NaHCO_3$ (35,7 mg, 0,337 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y agua (1 ml) se enfrió a 0 °C se le agregó cloruro de acriloílo (3,0 mg, 0,034 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 15:1) para dar 1-((R)-2-((S)-7-(2-(2-(difluorometoxi)etoxi)-4,6-difluorofenil)-4-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (4,9 mg, 19% de rendimiento).

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,73 (m, 3H), 6,35 – 6,23 (m, 1H), 6,17 – 5,77 (m, 3H), 5,75 – 5,42 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,00 (m, 4H), 3,97 – 3,80 (m, 3H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 3H); LCMS ESI (+) m/z 707,2 (M+H).

Ejemplo Sintético 20: Síntesis de 1-((1^{7}S,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,7)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclooctaphano-1^5-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 200**)



[000562] Etapa A: Preparación de terc-butil-[4-[(2R)-oxiran-2-il]butil]-difenil-silano: Una solución de terc-butil-[4-(oxiran-2-il)butil]-difenil-silano (6,76 g, 20,0 mmol) y (R,R)-((t-Bu)$_4$-salen)Co (121 mg, 0,200 mmol) en THF (5 ml) se agitó a 0 °C durante 5 min y luego se añadió agua destilada (200 mg, 11,1 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 48 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1/15 a 1/1) para

dar terc-butil-[4-[(2R)-oxiran-2-il]butil]-difenil-silano (2,80 g, rendimiento del 41%) y (2S)-6-[terc-butil(difenil)silil]hexano-1,2-diol (3,61 g, rendimiento del 51%).

[000563] Etapa B: Preparación de (2R)-1-azido-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-hexan-2-ol: A una solución de terc-butil-[4-[(2R)-oxiran-2-il]butoxi]-difenil-silano (1,20 g, 3,38 mmol) en metanol (24 ml) y agua (3 ml) se añadieron NaN_3 (440 mg, 6,77 mmol) y NH_4Cl (272 mg, 5,09 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con solución de salmuera saturada (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 1/6) para dar (2R)-1-azido-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-hexan-2-ol (1,02 g, rendimiento del 76%) como un aceite amarillo claro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 - 7,62 (m, 4H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 3,76 – 3,70 (m, 1H), 3,67 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 – 3,30 (m, 1H), 3,27 – 3,16 (m, 1H), 1,88 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 1,66 - 1,48 (m, 6H), 1,05 (s, 9H).

[000564] Etapa C: Preparación de (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona: A una solución de (2R)-1-azido-6-[terc-butil(difenil)silil]oxi-hexan-2-ol (1,02 g, 2,57 mmol) y trifenilfosfina (1,70 g, 6,48 mmol) en THF (16 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (0,630 ml, 3,21 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. A la mezcla se añadió agua (2 ml) y la mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h. La mezcla se concentró hasta la sequedad y se disolvió en MeOH (20 ml). La mezcla resultante se agitó a 110 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para dar (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (820 mg, rendimiento del 61%). ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 6,90 (s, 1H), 6,76 (s, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 3,76 - 3,70 (m, 1H), 3,64 - 3,55 (m, 2H), 3,42 - 3,35 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 2H), 1,56 - 1,48 (m, 2H), 1,45 - 1,35 (m, 2H), 0,97 (s, 9H).

[000565] Etapa D: Preparación de (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (900 mg, 1,71 mmol) en THF (15 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (0,900 ml, 9,00 mmol, 10 M en THF). La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. Se dejó enfriar la mezcla a 0 °C y se añadió MeOH (20 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a 70 °C durante 2 h y luego se concentró hasta sequedad. La mezcla se disolvió en MeOH (5 ml) y solución acuosa de $NaHCO_3$ (5 ml). Se

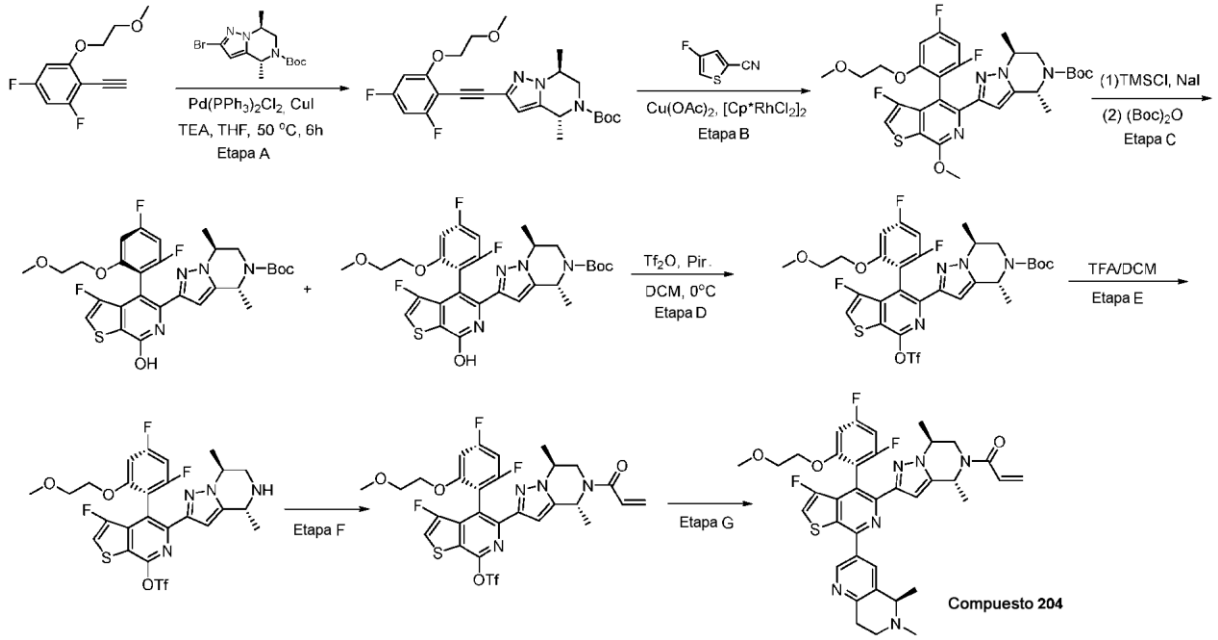
añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,790 ml, 3,38 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para eliminar MeOH, se extrajo con EtOAc, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/8) para dar (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (410 mg, rendimiento del 39%) como un aceite amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 612,2/614,2 (M+H).

[000566] Etapa E: Preparación de (7S)-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-2-cian-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (86 mg, 0,16 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (72 mg, 0,079 mmol), (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (482 mg, 0,787 mmol), zinc (20 mg, 0,31 mmol) y dicianozinc (184 mg, 1,57 mmol) en El DMA (5 ml) se agitó a 120 °C durante 6 h bajo N_2. La mezcla se filtró, y el filtrado se vertió en agua y el producto se extrajo con EtOAc. La fase orgánica se lavó con solución de salmuera saturada y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo: 1/6) para dar (7S)-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-2-ciano-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (380 mg, rendimiento del 86%) como un aceite de color amarillo claro. ^{1}H NMR(400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,66 - 7,62 (m, 4H), 7,45 - 7,35 (m, 6H), 6,44 (s, 1H), 4,95 - 4,40 (m, 2H), 4,30 - 4,16 (m, 1H), 4,05 - 3,80 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 3H), 1,87 - 1,83 (m, 4H), 1,56 - 1,45 (m, 11H), 1,04 (s, 9H).

[000567] Etapa F a Etapa L: Preparación de 1-((1^{7}S,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,7)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclooctafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo Sintético 10 Etapa K a Etapa S, sustituyendo (7S)-7-[4-[terc-butil(difenil)silil]oxibutil]-2-ciano-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilate para (R)-6-(5-((terc-butildifenilsilil)oxi)pentil)-2-ciano-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo, y sustituyendo 2-(2,4-difluoro-6-((2-(trimetilsilil)etoxi)metoxi)bencil)-N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida para 2-[[2,4-difluoro-6-(2-trimetilsililetoximetoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida de terc-butilo en la Etapa K. El crudo se purificó mediante Prep-TLC(DCM/MeOH: 30/1) para lograr 1-((1^{7}S,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4-oxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,7)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-benzenaciclooctafano-1^5-

il)prop-2-en-1-ona como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (1H, s), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz. 1H), 8,04 (dd, J =8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 -7,83 (m, 2H), 6,95 - 6,76 (m, 2H), 6,70 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,25 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,90 - 5,81 (m, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 2H), 4,48 - 4,22 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,15 - 3,90 (m, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,45 (m, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 1H), 0,61 - 0,48 (m, 1H). LCMS ESI (+) m/z 623,2 (M+H).

Ejemplo sintético 21: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 204**)



[000568] Etapa A: Preparación de (4R,7S)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-etinil-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (1,54 g, 7,27 mmol) en DMF (20 ml) se añadió (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 6,06 mmol), $PdCl_2(PPh_3)_2$ (213 mg, 0,303 mmol), CuI (58 mg, 0,30 mmol) y TEA (2,50 ml, 18,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 85 °C durante 10 h bajo Ar. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30,0 x 3). La fase orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc = 6:1) para obtener (4R,7S)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinilo]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de

terc-butilo (1,20 g, 43 % de rendimiento) como un aceite amarillo.

[000569] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato: A una mezcla de 4-fluorotiofeno-2-carbonitrilo (143 mg, 1,13 mmol) y (4R,7S)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,867 mmol) en metanol (8 ml) se le añadió $Cu(OAc)_2$ (280 mg, 1,54 mmol) y $[Cp^*RhCl_2]_2$ (60 mg, 0,096 mmol) bajo Ar. El vial sellado se calentó a 120 °C y se dejó reposar durante la noche. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para dar terc-butil (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro -7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (265 mg, 49% de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 619,3 (M+H).

[000570] Etapa C: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,081 mmol) en acetonitrilo (2 ml) se le agregó trimetilclorosilano (0,052 ml, 0,40 mmol) y NaI (61 mg, 0,40 mmol). Se agregó agua (5 ml). El pH de la capa acuosa se ajustó a alrededor de 8 mediante la adición de $NaHCO_3$. Luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,038 ml, 0,16 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante otras 4 horas. Las capas orgánicas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (3x 15 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se secaron antes de la concentración. El crudo se purificó mediante Prep-TLC (EtOAc) para dar el isómero menos polar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, 51% de rendimiento) y el isómero más polar (4R,7S)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 41% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 505,2 (M-Boc+H).

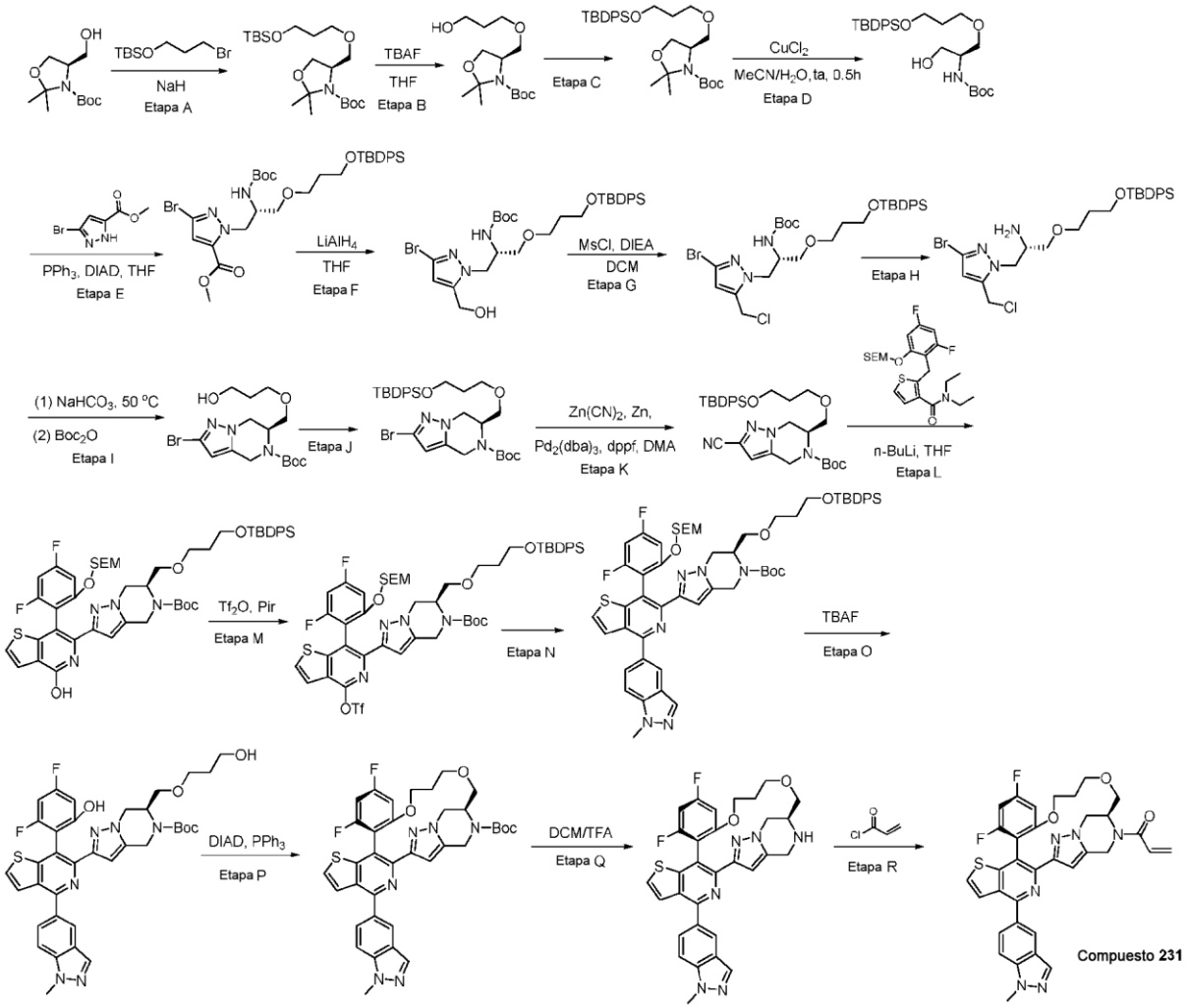
[000571] Etapa D: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-

a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,182 mmol) y piridina (0,150 ml, 1,82 mmol) en DCM (2 ml), se enfrió a 0 °C se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,061 ml, 0,36 mmol) gota a gota lentamente bajo Ar. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y luego se lavó con agua (3 x 20 ml) y salmuera (20 ml). Las capas orgánicas se separaron, se secaron y se concentraron. El crudo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para dar terc-butil (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (100 mg, 75% de rendimiento) como un aceite incoloro.

[000572] Etapa E a Etapa G: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 5 Etapa C a Etapa D, sustituyendo (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboiylate de terc-butilo para (R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)Fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butil en la Etapa C, y sustituyendo ácido [(5R)-5,6-dimetil-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico para 4,4,5,5-tetrametil-2-(2-fenilciclopropil)-1,3,2-dioxaborolano en la Etapa D. El crudo se purificó por Pre-TLC (DCM/MeOH:12/1) y se siguió por HPLC preparativa para lograr 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona como un sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H),6,48 –6,86 (m, 2H), 6,26 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,74–5,81(m, 1H), 5,53 (d, J = 91,8 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,99 (dtd, J = 15,3, 10,8, 4,3 Hz, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,38 (dd, J = 10,5, 5,8 Hz, 4H), 3,03 (d, J = 10,4 Hz, 6H), 1,78 (d, J = 6,5 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 40,6 Hz, 6H). LCMS ESI (+) m/z 703,2 (M+H).

Ejemplo Sintético 22: Síntesis de 1-((1^{6}S,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-

1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4,8-dioxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 231**)



[000573] Etapa A: Preparación de (4R)-4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoximetil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: Se añadió hidruro de sodio (3,46 g, 86,5 mmol, dispersión al 60 % en aceite mineral) a una solución de (4R)-4-(hidroximetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (8,00 g, 34,6 mmol) en DMF (80 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. Se añadió (3-bromopropoxi)-terc-butildimetilsilano (9,60 ml, 41,5 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 18 h. La mezcla se separó entre salmuera (300 ml) y EtOAc (300 ml). La fase orgánica se separó, se lavó con salmuera (3 x 100 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre sílice (0% a 10% EtOAc en éter de petróleo) para dar (4R)-4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoximetil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (11,3 g,

rendimiento del 81%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,06 – 3,83 (m, 3H), 3,63 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,58 – 3,40 (m, 3H), 3,27 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 1,79 – 1,65 (m, 2H), 1,55 – 1,39 (m, 15H), 0,85 (s, 9H), 0,00 (s, 6H).

[000574] Etapa B: Preparación de (4R)-4-(3-hidroxipropoximetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxipropoximetil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (10,0 g, 24,8 mmol) en THF (100 ml) se le agregó fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 49,6 ml, 49,6 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (200 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (200 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a sequedad para dar (4R)-4-(3-hidroxipropoximetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo crudo (7,10 g, rendimiento del 99%) como un aceite incoloro.

[000575] Etapa C: Preparación de (4R)-4-[3-[terc-butilo(difenil)silil]oxipropoximetil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-(3-hidroxipropoximetil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (7,10 g, 24,5 mmol) e imidazol (2,51 g, 36,8 mmol) en DCM (70 ml) se le agregó terc-butildifenilclorosilano (8,20 ml, 31,9 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM (100 ml x 2). Las capas orgánicas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 ml x 2) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con hexano/acetato de etilo 10:1 para dar (4R)-4-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (8,80 g, rendimiento del 68%). 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,05 – 3,88 (m, 3H), 3,66 – 3,49 (m, 5H), 3,36 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 3,32 – 3,27 (m, 2H), 1,82 – 1,72 (m, 2H), 1,55 – 1,43 (m, 15H).

[000576] Etapa D: Preparación de N-[(1S)-1-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (8,80 g, 16,7 mmol) en acetonitrilo (80 ml) se añadió cloruro de cobre(II) dihidrato (5,62 g, 33,3 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0-50 % de EtOAc en hexano) para proporcionar N-[(1S)-1-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (6,20 g, 76 % de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (dd, J = 7,5, 1,6 Hz, 4H), 7,46 – 7,36 (m, 6H), 3,76 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,71 – 3,63 (m,

1H), 3,58 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,53 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 3,43 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 3,35 – 3,27 (m, 2H), 1,81 (p, J = 6,2 Hz, 2H), 1,42 (s, 9h), 1,03 (s, 9H).

[000577] Etapa E: Preparación de 5-bromo-2-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]propil]pirazol-3-carboxilato de metilo: A una solución de N-[(1S)-1-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-2-hidroxi-etil]carbamato de terc-butilo (6,20 g, 12,7 mmol), trifenilfosfina (4,33 g, 16,5 mmol) y 3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (3,39 g, 16,5 mmol) en THF (60 ml) se añadió azodicarboxilato de diisopropilo (7,40 ml, 38,1 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante | horas. La reacción se inactivó mediante adición de agua (2 ml) y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (0% a 10% de EtOAc en DCM) para dar 5-bromo-2-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]propil]pirazol-3-carboxilato de metilo (6,40 g, rendimiento del 75%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,62 – 7,50 (m, 4H), 7,37 – 7,23 (m, 6H), 6,75 (s, 1H), 4,59 (dd, J = 13,6, 4,0 Hz, 1H), 4,29 (dd, J = 13,5, 9,7 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,69 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,57 – 3,43 (m, 2H), 3,42 – 3,28 (m, 1H), 1,80 – 1,65 (m, 2H), 1,22 (s, 9H), 0,94 (s, 9H).

[000578] Etapa F: Preparación de N-[(1S)-1-[[3-bromo-5-(hidroximetil)pirazol-1-il]metil]-2-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]etil]carbamato de terc-butilo: A una solución de 5-bromo-2-[(2S)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-3-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]propil]pirazol-3-carboxilato de metilo (3,50 g, 5,19 mmol) en THF (35 ml) se enfrió a 0 °C se añadió $LiAlH_4$ (354 mg, 9,34 mmol) lentamente bajo Ar. La reacción se inactivó mediante adición de agua (0,5 ml). La mezcla de reacción se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera, se secaron y se concentraron para obtener N-[(1S)-1-[[3-bromo-5-(hidroximetil)pirazol-1-il]metil]-2-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]etil]carbamato de terc-butilo crudo (3,30 g, rendimiento del 98 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 703,2 (M+H).

[000579] Etapa G: Preparación de N-[(1S)-1-[[3-bromo-5-(clorometil)pirazol-1-il]metil]-2-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]etil]carbamato de terc-butilo: A una solución de N-[(1S)-1-[[3-bromo-5-(hidroximetil)pirazol-1-il]metil]-2-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]etil]carbamato de terc-butilo (3,80 g, 5,88 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (5,10 ml, 29,4 mmol) en DCM (35 ml) se añadió cloruro de metanosulfonilo (0,920 ml, 11,8 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 3 h. La mezcla se vertió en agua y el producto se extrajo con DCM (2 x 30 ml). Los extractos

orgánicos se lavaron con salmuera (2 x 50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron para obtener N-[(1S)-1-[[3-bromo-5-(clorometil)pirazol-1-il]metil]-2-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]etil]carbamato de terc-butilo crudo (3,50 g, rendimiento del 90 %) que se utilizó directamente en la siguiente etapa.

[000580] Etapa H Preparación de (2S)-1-[3-bromo-5-(clorometil)pirazol-1-il]-3-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]propan-2-amina: A una solución de N-[(1S)-1-[[3-bromo-5-(clorometil)pirazol-1-il]metil]-2-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]etil]carbamato de terc-butilo (3,50 g, 5,26 mmol) en DCM (30 ml) se añadió ácido trifluoroacético (10 ml, 130 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (2S)-1-[3-bromo-5-(clorometil)pirazol-1-il]-3-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]propan-2-amina cruda (4,10 g) que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 564,0 (M+H).

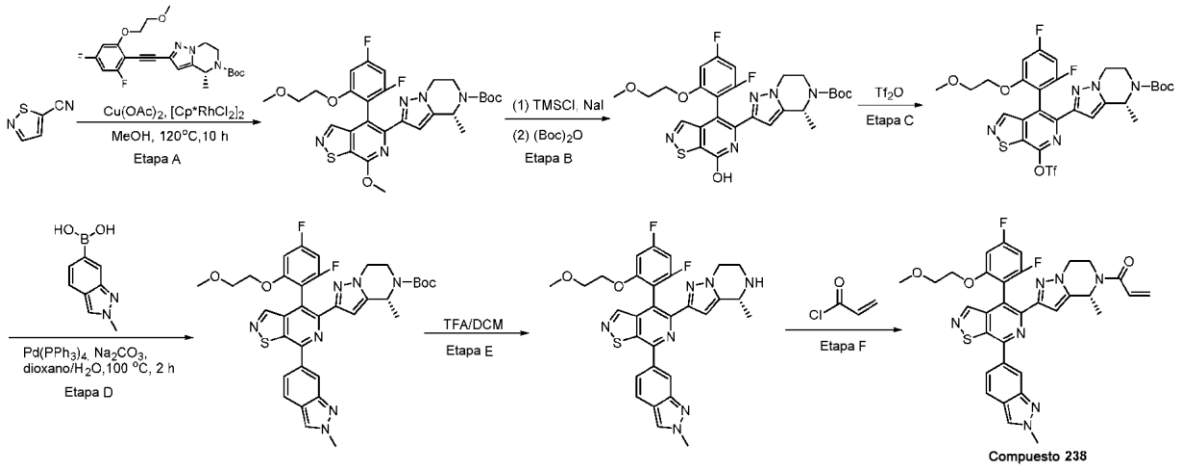
[000581] Etapa I: Preparación de (6S)-2-bromo-6-(3-hidroxipropoximetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (2S)-1-[3-bromo-5-(clorometil)pirazol-1-il]-3-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoxi]propan-2-amina (4,10 g, 5,26 mmol) en etanol/H_2O (100 ml, 1/1) se añadió bicarbonato de sodio (3,66 g, 43,5 mmol) para ajustar el pH a 8. La mezcla se agitó a 40 °C durante la noche. Se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,00 ml, 8,71 mmol) y se agitó durante 2 horas. La mezcla se concentró al vacío y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml) y se secaron (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad para dar (6S)-2-bromo-6-(3-hidroxipropoximetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo crudo (3,90 g) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 390,1 (M+H).

[000582] Etapa J: Preparación de (6S)-2-bromo-6-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (6S)-2-bromo-6-(3-hidroxipropoximetil)-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo crudo (3,90 g, 5,26 mmol) en DCM (60 ml) se añadieron imidazol (654 mg, 9,60 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (1,84 ml, 7,20 mmol). La mezcla se agitó a 24 °C durante 2 horas. La mezcla se lavó con agua (60 ml) y salmuera (50 ml). La fase orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=20:1) para dar (6S)-2-bromo-6-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-

a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, rendimiento del 54% para 3 etapas). LCMS ESI (+) m/z 628,1 (M+H).

[000583] Etapa K a Etapa R: Preparación de 1-((1^{6}S,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4,8-dioxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5-yl)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo Sintético 20 Etapa E a Etapa L, sustituyendo (6S)-2-bromo-6-[3-[terc-butil(difenil)silil]oxipropoximetil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo por (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butilo(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo en la Etapa E. El crudo se purificó mediante Prep-HPLC para lograr 1-((1^{6}S,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4,8-dioxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5-yl)prop-2-en-1-ona como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,86 – 6,75 (m, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 5,89 – 5,81 (m, 1H), 5,77 – 5,68 (m, 1H), 5,17 – 4,92 (m, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 2H), 4,63 – 4,42 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,60 (m, 3H), 2,98-2,93 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 1H). LCMS ESI (+) m/z 639,3 (M+H).

Ejemplo sintético 23: Síntesis de 1-((4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 328**)



[000584] Etapa A: Preparación de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de

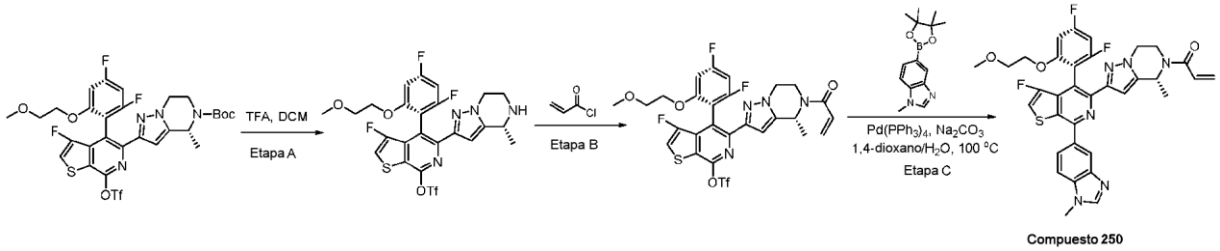
terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (422 mg, 0,943 mmol) en metanol (2 ml) se le añadió isotiazol-5-carbonitrilp (120 mg, 1,09 mmol), $[CP^*RhCl_2]_2$ (58 mg, 0,094 mmol) y $Cu(OAc)_2$ (274 mg, 1,51 mmol) en un tubo sellado. La mezcla se agitó a 120 °C bajo argón durante 10 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para dar terc-butil (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro -7-metoxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (144 mg, 25% de rendimiento) como un aceite amarillo claro.

[000585] Etapa B: Preparación de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-metoxi-isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (116 mg, 0,197 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le agregó trimetilclorosilano (0,130 ml, 0,987 mmol) y NaI (148 mg, 0,987 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h bajo Ar. Se agregó agua (5 ml). Se añadió solución acuosa de $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8, luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (2,00 eq, 0,092 ml, 0,395 mmol). La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 4 horas adicionales. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración. El crudo se purificó por PrepTLC (EtOAc) para dar (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (91 mg, 80% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 574,2 (M+H).

[000586] Etapa C a Etapa F: Preparación de 1-((4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 12 Etapa I a Etapa K, sustituyendo (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo por (4S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo en la Etapa E. El crudo se purificó mediante Prep-HPLC para lograr 1-((4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)isotiazolo[5,4-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-

5(4H)-yl)prop-2-en-1-ona como una mezcla de dos diatereómeros. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 - 8,67 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,91- 6,81 (m, 2H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 6,39 - 6,23 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 642,3 (M+H).

Ejemplo sintético 24: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 250**)



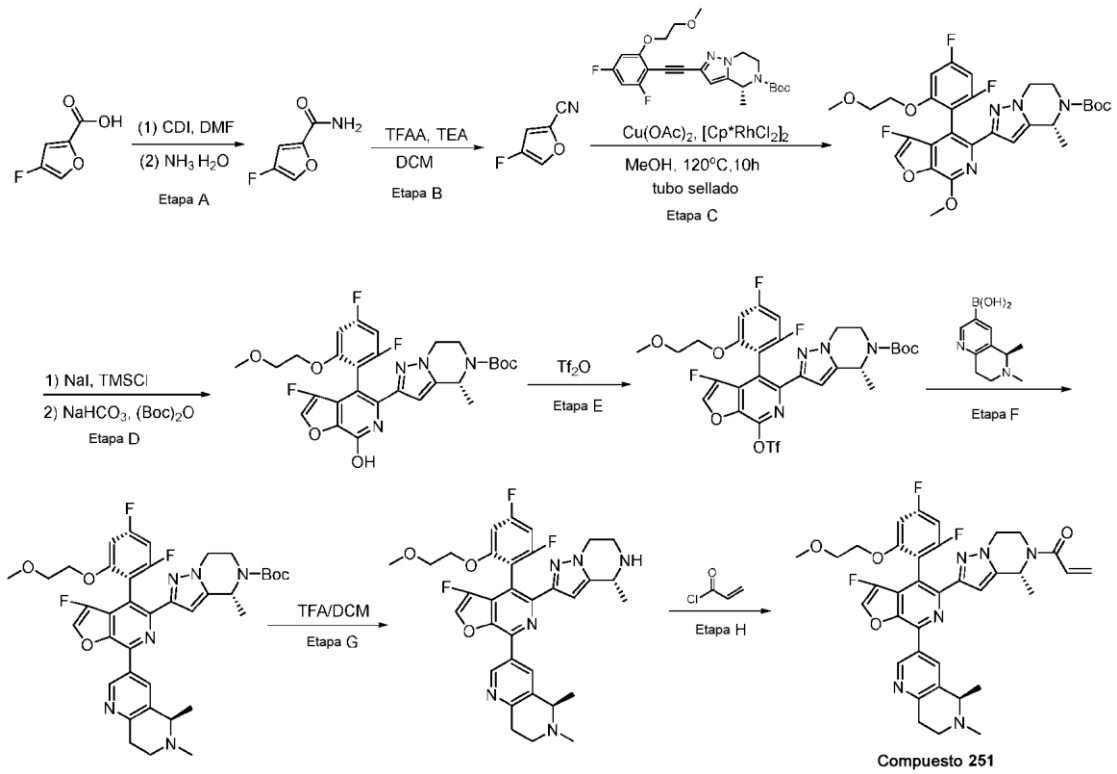
[000587] Etapa A: Preparación de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-5-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[2,3-c]piridin-7-il: A una solución de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (156 mg, 0,216 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró hasta secarse para dar (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-5-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-tieno[2,3-c]piridin-7-il (190 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 623,2 (M+H).

[000588] Etapa B: Preparación de trifluorometanosulfonato de (R)-5-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-7-ilo: Una solución de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-5-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[2,3-c]piridin-7-ilo (190 mg, 0,216 mmol) en EtOAc (10 ml) y agua (10 ml) se agitó durante 5 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8. Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acriloílo (0,019 ml, 0,23 mmol) en DCM seco (2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (EtOAc/éter de

petróleo: 1/2) para dar trifluorometanosulfonato de (R)-5-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-ilo (120 mg, rendimiento del 82 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 677,2 (M+H).

[000589] Etapa C: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: una suspensión de (R)-5-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il trifluorometanosulfonato (20 mg, 0,030 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (9,9 mg, 0,038 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,4 mg, 0,0030 mmol) y carbonato de sodio (6,3 mg, 0,059 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,3 ml) se agitó durante 1 h a 100 °C bajo atmósfera N_2. La mezcla se concentró y se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (8,7 mg, 43% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético,1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,58 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 4H), 4,13 - 4,01 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,47 - 1,31 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 658,2 (M+H).

Ejemplo sintético 25: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 251**)



[000590] Etapa A: Preparación de 4-fluorofuran-2-carboxamida: A una solución de ácido 4-fluorofuran-2-carboxílico (559 mg, 4,30 mmol) en DMF (10 ml) se añadió CDI (1,05 g, 6,45 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a 24 °C durante 1 hora y luego se agregó a amoníaco acuoso (10 ml). La mezcla se agitó durante 1 hora adicional. El producto se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluida con éter de petróleo:EtOAc=1:1 para dar 4-fluorofuran-2-carboxamida (523 mg, rendimiento del 94%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 130,1 (M+H).

[000591] Etapa B: Preparación de 4-fluorofuran-2-carbonitrilo: A una mezcla de 4-fluorofuran-2-carboxamida (487 mg, 3,77 mmol) y trietilamina (5,30 ml, 37,7 mmol) en DCM (10 ml) enfriada a 0 °C se añadió anhídrido trifluoroacético (1,60 ml, 11,3 mmol) gota a gota. Se dejó que la mezcla se calentara hasta 24 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se lavó secuencialmente con $KHSO_4$ acuoso saturado (20 ml), agua (20 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó y se concentró para dar 4-fluorofuran-2-carbonitrilo crudo (230 mg, rendimiento del 55%).

[000592] Etapa C: Preparación de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-furo[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihydro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de

terc-butilo: A una mezcla de 4-fluorofuran-2-carbonitrilo (150 mg, 0,945 mmol) y (4R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (381 mg, 0,851 mmol) en metanol (8 ml) se le agregó $Cu(OAc)_2$ (275 mg, 1,51 mmol) y $[Cp^*RhCl_2]_2$ (58 mg, 0,095 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó en un vial sellado a 120 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para dar terc-butil (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-furo[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (90 mg, 16% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS ESI (+) m/z 589,3 (M+H).

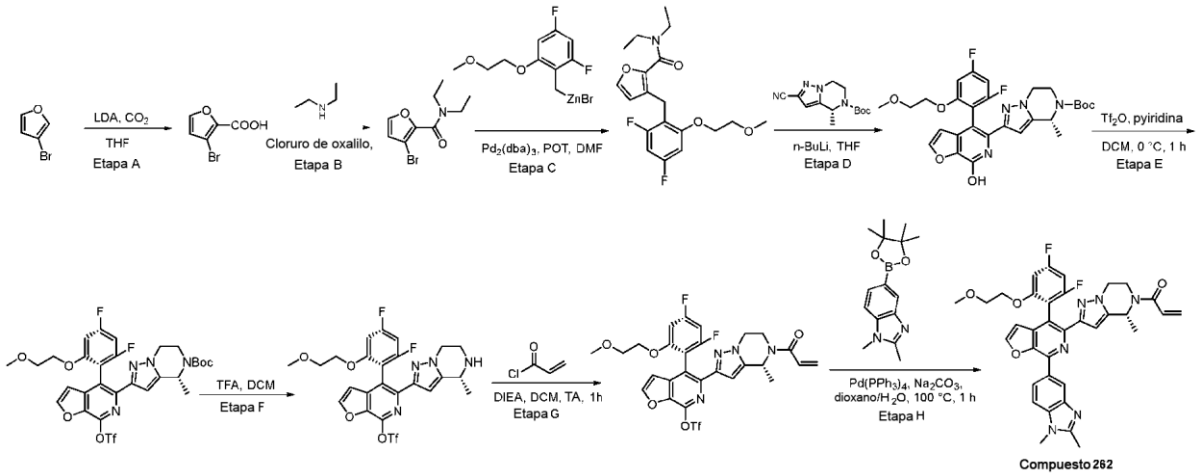
[000593] Etapa D: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxifuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-metoxi-furo[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (131 mg, 0,178 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le agregó trimetilclorosilano (0,11 ml, 0,89 mmol) y NaI (133 mg, 0,890 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas bajo Ar. Se agregó agua (5 ml). Se añadió solución acuosa de $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8, y luego se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,083 ml, 0,36 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 horas adicionales. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (EtOAc) para dar un diastereómero (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxifuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 41% de rendimiento) y el otro diastereómero (R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxifuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (45 mg, 44% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 575,3 (M+H).

[000594] Etapa E: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxifuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (42 mg, 0,073 mmol) y piridina (0,059 ml, 0,73 mmol) en DCM (2 ml), se enfrió a 0 °C se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,025 ml, 0,15

mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y luego se lavó con agua y salmuera. Las capas orgánicas combinadas se separaron, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=3:1) para dar terc-butil (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (36 mg, 70% de rendimiento).

[000595] Etapa F a Etapa H: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 8 Etapa I a Etapa K, sustituyendo (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo por (4R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo y sustituyendo ácido (R)-(5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)borónico en la Etapa I. El crudo se purificó por Prep-HPLC (DCM:MeOH) para proporcionar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il-3-fluorofuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,69 – 6,62 (m, 1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,42 (m, 1H), 4,51 – 4,35 (m, 0,5H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,17 – 3,85 (m, 4H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 4H), 3,16 – 3,05 (m, 6H), 1,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,54 – 1,37 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 673,4 (M+H).

Ejemplo sintético 26: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 262**)



[000596] Etapa A: Preparación de ácido 3-bromofuran-2-carboxílico: A una solución de 3-bromofuran (6,00 ml, 68,0 mmol) en THF (52 ml) bajo argón se añadió LDA (2,0 M, 37,0 ml, 73,5 mmol) gota a gota a -78 °C, y la mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min. Se añadió CO_2 a la mezcla de reacción a -78°C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 hora. Al completarse, la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con 1N HCl y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío para proporcionar ácido 3-bromofuran-2-carboxílico (9,00 g, crudo). LCMS ESI (+) m/z 189,0 (M+H).

[000597] Etapa B: Preparación de 3-bromo-N,N-dietilfuran-2-carboxamida: Una mezcla de ácido 3-bromofuran-2-carboxílico (8,00 g, 41,9 mmol), cloruro de oxalilo (14,0 ml, 168 mmol) y 3 gotas de DMF se agitó en DCM (25 ml) a 25 °C durante 3 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. Luego, la mezcla se disolvió en DCM (25 ml) y se añadió gota a gota a una mezcla de dietilamina (8,80 ml, 83,8 mmol) en DCM (25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. Una vez completada la reacción, las capas orgánicas combinadas se lavaron con HCl 1 N, seguido de solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. Luego, el crudo se purificó mediante cromatografía en columna flash eluyendo con 0-15% de EtOAc en hexanos para dar 3-bromo-N,N-dietilfuran-2-carboxamida (5,90 g, rendimiento del 57%). LCMS ESI (+) m/z 246,1 (M+H).

[000598] Etapa C: Preparación de 3-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)-N,N-dietilfuran-2-carboxamida: Una mezcla de Zn (18,86 g, 290,0 mmol) y 1,2-dibromoetano (2,73 g, 14,5 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 80 °C durante 20 min. Se añadió TMSCl (263 mg, 2,42 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 30 min.

Se añadió una solución de 2-(bromometil)-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (6,80 g, 24,2 mmol) en DMF (15 ml) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla se añadieron 3-bromo-N,N-dietil-furan-2-carboxamida (5,00 g, 20,3 mmol), $Pd_2(dba)_3$ (1,86 g, 2,03 mmol) y tri(o-tolil)fosfina (618 mg, 2,03 mmol). La mezcla se agitó a ta bajo N_2 durante 12 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se vertió en agua, se filtró, y el filtrado se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 20%) para dar 3-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)bencil)-N,N-dietilfuran-2-carboxamida (6,50 g, 87% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 368,1 (M+H).

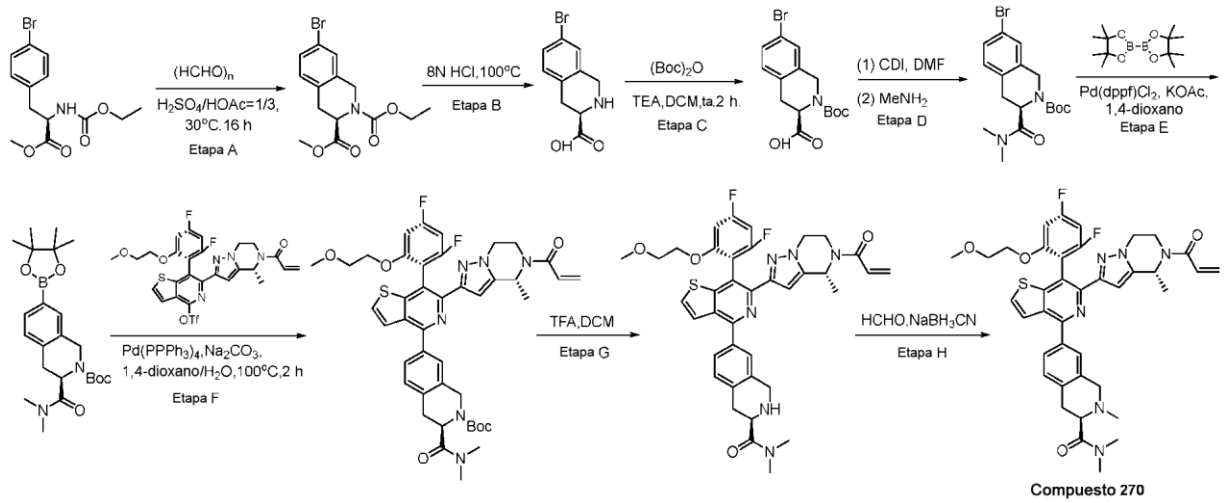
[000599] Etapa D: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-hidroxifuro[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 3-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-furan-2-carboxamida (5,46 mg, 14,9 mmol) en THF (15 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 5,70 ml, 13,7 mmol) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 60 min y luego se agregó (4R)-2-ciano-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 11,4 mmol) en THF (3 ml). La mezcla resultante se agitó a ta durante 3 h. Al completarse, la reacción, la mezcla se diluyó con agua (100 ml), se acidificó con 1 N HCl y se extrajo con EtOAc (100 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de flash (CH_3OH/DCM= 0 a 5%) para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidrofuro[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (3,0 g, 60% de pureza, 28% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS ESI (+) m/z 557,3 (M+H).

[000600] Etapa E: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-furo[2,3-c]piridin-5-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (3,00 g, 5,39 mmol) y piridina (5,90 ml, 53,9 mmol) en DCM (15 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (1,80 mg, 10,8 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con ácido cítrico (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 ml x 3). Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna de flash (EtOAc/éter de petróleo= 0 a

30 %) para dar un diastereómero (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (500 mg, 14% de rendimiento) y el otro diastereómero (R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi) furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (600 mg, 16% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 689,3 (M+H).

[000601] Etapa F a Etapa H: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-yl)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 7 Etapa G a Etapa I, sustituyendo (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo por (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxylato de terc-butilo en la Etapa G, y sustituyendo ácido 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzimidazol por [6-(2-hidroxietil)-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico en la Etapa I. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna en gel de sílice (MeOH/DCM= 0 a 10%) para lograr 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)furo[2,3-c]piridin-5-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,71 – 6,63 (m, 2H), 6,28 (d, J = 33,0 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 86,8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 4,13 – 3,91 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 – 3,59 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,47 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 639,2 (M+H).

Ejemplo sintético 27: Síntesis de (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida (**Compuesto 270**)



[000602] Etapa A: Preparación de (R)-7-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato de 2-etilo y 3-metilo: A una solución de (2R)-3-(4-bromofenil)-2-(etoxicarbonilamino)propanoato de metilo (1,80 g, 5,45 mmol) en ácido acético (6,00 ml, 105 mmol) y ácido sulfúrico (2 ml) se añadió formaldehído (164 mg, 5,45 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante la noche. La mezcla se diluyó con EtOAc (30 ml). Se añadió una solución de bicarbonato de sodio saturada para ajustar el pH a 8. La capa orgánica se separó y se secó Na_2SO_4 anhidro antes de concentrarse a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 6/1). Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad para dar 2-etil 3-metil (R)-7-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato (900 mg, rendimiento del 48%) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 342,0 (M+H).

[000603] Etapa B: Preparación del ácido (R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico: Una mezcla de (R)-7-bromo-3,4-dihidroisoquinolina-2,3(1H)-dicarboxilato de 2-etilo y 3-metilo (520 mg, 1,40 mmol) en HCl (4,0 ml, 8,0 N, 32 mmol) se agitó a 100 °C durante 16 h. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener ácido (R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxílico crudo (500 mg) que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (+) m/z 257,9 (M+H).

[000604] Etapa C: Preparación de ácido (3R)-7-bromo-2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carboxílico: A una solución agitada de ácido (3R)-7-bromo-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico crudo (500 mg, 1,40 mmol) y TEA (1,40 ml, 9,76 mmol) en DCM (2 ml) se añadió dicarbonato de di-terc-butilo (0,540 ml, 2,34 mmol). La solución se agitó a 25 °C durante 1,5 h. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se añadió una solución acuosa de

HCl 1N a la mezcla para ajustar el pH a 2. La mezcla se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se purificó mediante una columna de fase inversa para dar ácido (3R)-7-bromo-2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-3-carboxílico (300 mg, rendimiento del 60%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 257,9 (M+H).

[000605] Etapa D: Preparación de (3R)-7-bromo-3-(dimetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de ácido (3R)-7-bromo-2-terc-butoxicarbonil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-3-carboxílico (150 mg, 0,0,422 mmol) en DMF (3 ml) se añadió CDI (89 mg, 0,55 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 0,5 h, luego se añadió dimetilamina (190 mg, 4,20 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (15 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc = 1:1) para dar (3R)-7-bromo-3-(dimetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (119 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 284,9 (M+H).

[000606] Etapa E: Preparación de (3R)-3-(dimetilcarbamoil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de (3R)-7-bromo-3-(dimetilcarbamoil)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (119 mg, 0,310 mmol), bis(pinacolato)diboro (102 mg, 0,404 mmol), $Pd(dppf)Cl_2$ (22 mg, 0,031 mmol) y KOAc (60,8 mg, 0,621 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) se agitó a 90 °C durante 4 h bajo Ar. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para dar (3R)-3-(dimetilcarbamoil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (120 mg, rendimiento del 90%). LCMS ESI (+) m/z 331,1 (M+H).

[000607] Etapa F: Preparación de (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3-(dimetilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (S)-6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo trifluorometanosulfonato (50 mg, 0,076 mmol), (3R)-3-(dimetilcarbamoil)-7-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3,4-dihidro-1H-isoquinolina-2-carboxilato de terc-butilo (49 mg, 0,11 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (8,8 mg, 0,0076 mmol) y Na_2CO_3 (16

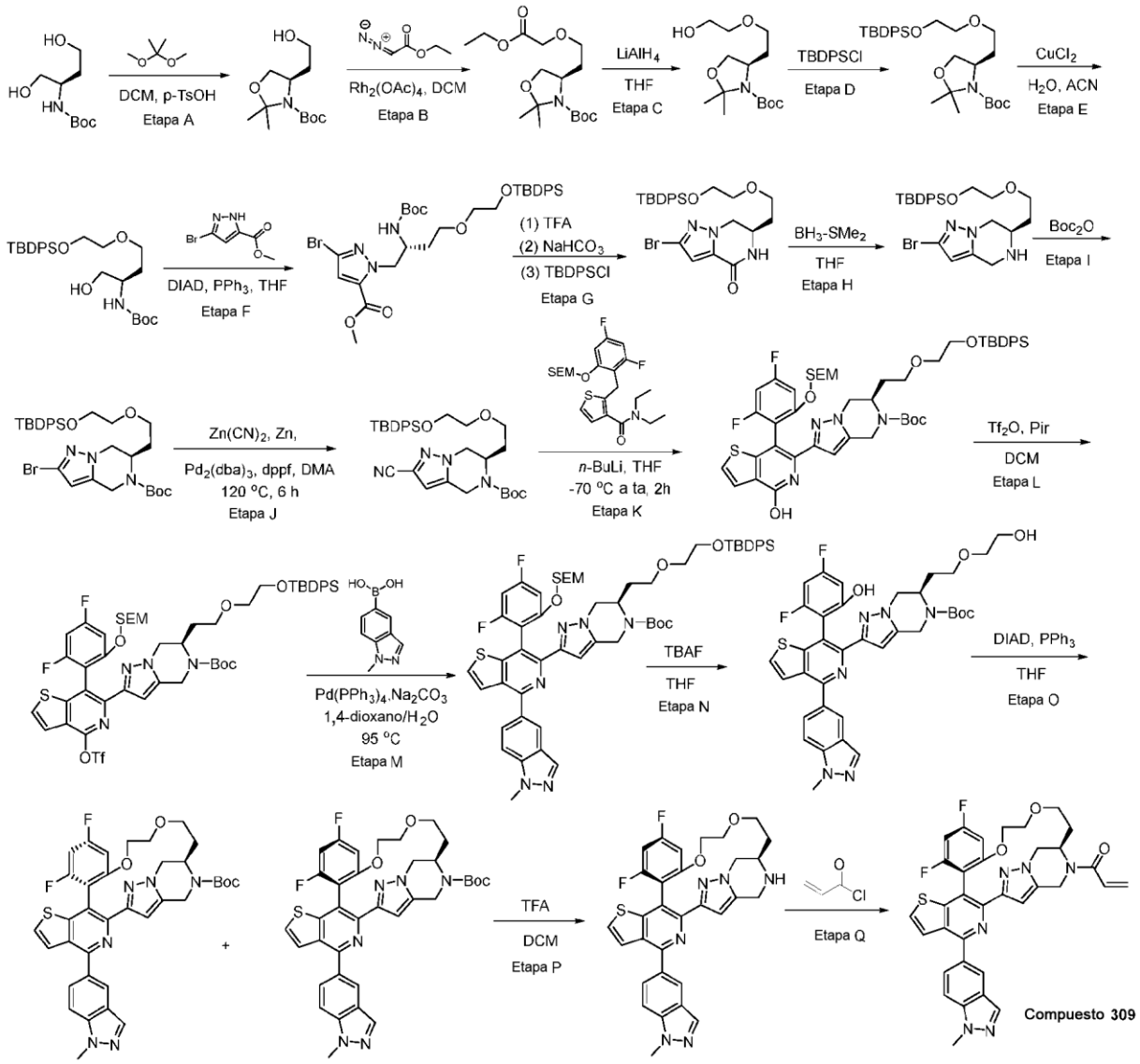
mg, 0,15 mmol) en 1,4-dioxano (2 ml) y agua (0,2 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo Ar. La mezcla se concentró y se purificó por Prep-TLC (DCM:MeOH=20:1) para dar (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3-(dimetilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 97% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 813,2 (M+H).

[000608] Etapa G: Preparación de (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida: A una solución agitada de (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-yl)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxiethoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-3-(dimetilcarbamoil)-3,4-dihidroisoquinolina-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,074 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó TFA (0,50 ml, 6,5 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad para dar (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida crudo (80 mg, rendimiento del 100 %) que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 713,1 (M+H).

[000609] Etapa H: Preparación de (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7- ((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida: A una solución agitada de crudo (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro -6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N-dimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (80 mg, 0,074 mmol) en metanol (2 ml) se añadió formiato de sodio para ajustar el pH a 6. Se añadió una solución acuosa de HCHO (40 % en H_2O, 0,10 ml, 1,0 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Se añadió $NaBH_3CN$ (11 mg, 0,17 mmol). La mezcla resultante se agitó a 25 °C durante 1 hora adicional. La mezcla se diluyó con agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (R)-7-(6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina-3-carboxamida (30 mg, rendimiento del 49%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,80 (m, 2H),

6,69 – 6,68 (m, 1H), 6,38 – 6,21 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,75-5,40 (m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 5H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 4H), 3,13 – 3,02 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 727,2 (M+H).

Ejemplo Sintético 28: Síntesis de 1-((1^{6}R,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4,7-dioxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 309**)



[000610] Etapa A: Preparación de (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una solución de N-[(1R)-3-hidroxi-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo (13,0 g, 63,3 mmol) en DCM (150 ml) se añadieron 2,2-dimetoxipropano (13,2 g, 127 mmol) y ácido p-toluenosulfónico monohidrato (1,20 g, 6,33 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante

12 h. La mezcla se vertió en hidróxido de sodio acuoso 0,2 N (80 ml) y se extrajo con DCM (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (80 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM:MeOH 50:1) para dar (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (5,50 g, rendimiento del 35 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,48 – 4,40 (m, 1H), 3,92 – 3,75 (m, 3H), 3,43 (dd, J = 12,0, 6,12 Hz, 2H), 1,87 – 1,70 (m, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,45 – 1,35 (m, 11H).

[000611] Etapa B: Preparación de (4R)-4-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-(2-hidroxietil)-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 20,4 mmol) en DCM (50 ml) se añadió dímero de acetato de rodio(II) (450 mg, 1,02 mmol). A la mezcla de reacción se añadió una solución de 2-diazoacetato de etilo (4,65 g, 40,8 mmol) en DCM (10 ml) gota a gota a 25 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc 8:1) para dar (4R)-4-[2-(2-etoxi-2-oxo-etoxi)etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4,80 g, rendimiento del 60%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,28 – 4,16 (m, 3H), 4,08 – 4,02 (m, 2H), 3,89 – 3,85 (m, 2H), 3,66 – 3,54 (m, 2H), 2,17 – 1,95 (m, 1H), 1,91 – 1,78 (m, 1H), 1,64 – 1,52 (m, 3H), 1,52 – 1,40 (m, 12H), 1,35 – 1,24 (m, 3H).

[000612] Etapa C: Preparación de (4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-[2-2-etoxi-2-oxo-etoxi)etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4,95 g, 14,9 mmol) en THF seco (5 ml) se añadió hidruro de aluminio litio (0,850 g, 22,4 mmol) bajo 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se inactivó con agua (3 ml) y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron hasta la sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc 8:1) para dar (4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, rendimiento del 88%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 4,18 – 4,08 (m, 1H), 3,98 – 3,80 (m, 2H), 3,75 – 3,65 (m, 2H), 3,63 – 3,45 (m, 4H), 2,08 – 1,92 (m, 1H), 1,90 – 1,77 (m, 1H), 1,66 – 1,53 (m, 3H), 1,48 (s, 12H).

[000613] Etapa D: Preparación de (4R)-4-[2-[2-[terc-butilo(difenil)silil]oxietoxi]etil]-2,2-dimetil-

oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-[2-(2-hidroxietoxi)etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4,50 g, 15,6 mmol) en DCM (40 ml) se le agregó imidazol (5,29 g, 77,8 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (4,80 ml, 18,7 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc 15:1) para dar (4R)-4-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (5,00 g, 55% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 4,01 – 3,82 (m, 3H), 3,77 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,57 – 3,46 (m, 4H), 2,12 – 1,90 (m, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,64 – 1,43 (m, 15H), 1,08 - 1,03 (m, 9H).

[000614] Etapa E: Preparación de N-[(1R)-3-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo: A una solución de (4R)-4-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-2,2-dimetil-oxazolidina-3-carboxilato de terc-butilo (4,80 g, 9,09 mmol) en MeCN (50 ml) se añadieron $CuCl_2$ (2,45 g, 18,2 mmol) y agua (0,660 g, 36,4 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (150 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo:EtOAc 15:1) para dar N-[(1R)-3-[2-[terc-butilo(difenil)silil]oxietoxi]-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo (3,60 g, 69% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 – 7,63 (m, 4H), 7,46 – 7,34 (m, 6H), 5,18(brs, 1H), 3,80 – 3,45 (m, 9H), 3,21(br.s, 1H), 1,93 – 1,73 (m, 2H), 1,42 (s, 9H), 1,05 (s, 9H).

[000615] Etapa D: Preparación de 5-bromo-2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]butil]pirazol-3-carboxilato de metilo: A una solución de N-[(1R)-3-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]-1-(hidroximetil)propil]carbamato de terc-butilo (3,80 g, 7,79 mmol), trifenilfosfina (3,07 g, 11,7 mmol) y 3-bromo-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (1,92 g, 9,35 mmol) en THF seco (40 ml) se añadió la solución de DIAD (3,30 ml, 11,7 mmol) en THF (5 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (80 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (80 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc 4/1) para dar 5-bromo-2-[(2R)-2-(terc-

butoxicarbonilamino)-4-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]butil]pirazol-3-carboxilati de metilo (4,40 g, 71% de rendimiento) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,70 – 7,64 (m, 4H), 7,43 – 7,33 (m, 6H), 6,79 (s, 1H), 4,92 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,62 (m, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,21 – 4,07 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,79 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,61 – 3,48 (m, 4H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,73 – 1,62 (m, 1H), 1,33 (s, 9H), 1,03 (s, 9H).

[000616] Etapa G: Preparación de (6R)-2-bromo-6-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona: A una solución de 5-bromo-2-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-4-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]butil]pirazol-3-carboxilato de metilo (2,50 g, 3,15 mmol) en DCM (18 ml) se añadió ácido trifluoroacético (7,5 ml, 97 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad para obtener 1-[(2R)-2-amino-4-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]butil]-3-bromo-pirazol-5-carboxilato de metilo crudo (2 g), que se disolvió en metanol (18 ml) y agua (18 ml). Luego se añadió lentamente $NaHCO_3$ (2,63 g, 31,3 mmol) a 0 °C para ajustar el pH a 8~9. La mezcla se agitó a 50 °C durante 16 h. La mezcla se vertió en agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron para dar (R)-2- bromo-6-(2-(2-hidroxietoxi)etil)-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-4(5H)-ona cruda (1,90 g). A la solución del producto crudo en DCM (20 ml) se añadieron imidazol (1,18 g, 17,3 mmol) y terc-butildifenilclorosilano (0,710 ml, 2,76 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc: 2/1) para dar (6R)-2-bromo-6-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (1,80 g, rendimiento del 95%) como un aceite incoloro.

[000617] Etapa H: Preparación de 2-[2-[(6R)-2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]etoxi]etoxi-terc-butil-difenil-silano: A una solución de (6R)-2-bromo-6-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazin-4-ona (2,00 g, 3,69 mmol) en THF seco (30 ml) se añadió complejo de borano-sulfuro de metilo (10 M en THF, 1,50 ml, 15,0 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 h bajo Ar. Se añadió MeOH (10 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, luego se calentó a 75 °C y se mantuvo en agitación a esta temperatura durante 3 h adicionales. La mezcla se concentró a sequedad para dar 2-[2-[(6R)-2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]etoxi]etoxi-terc-butil-

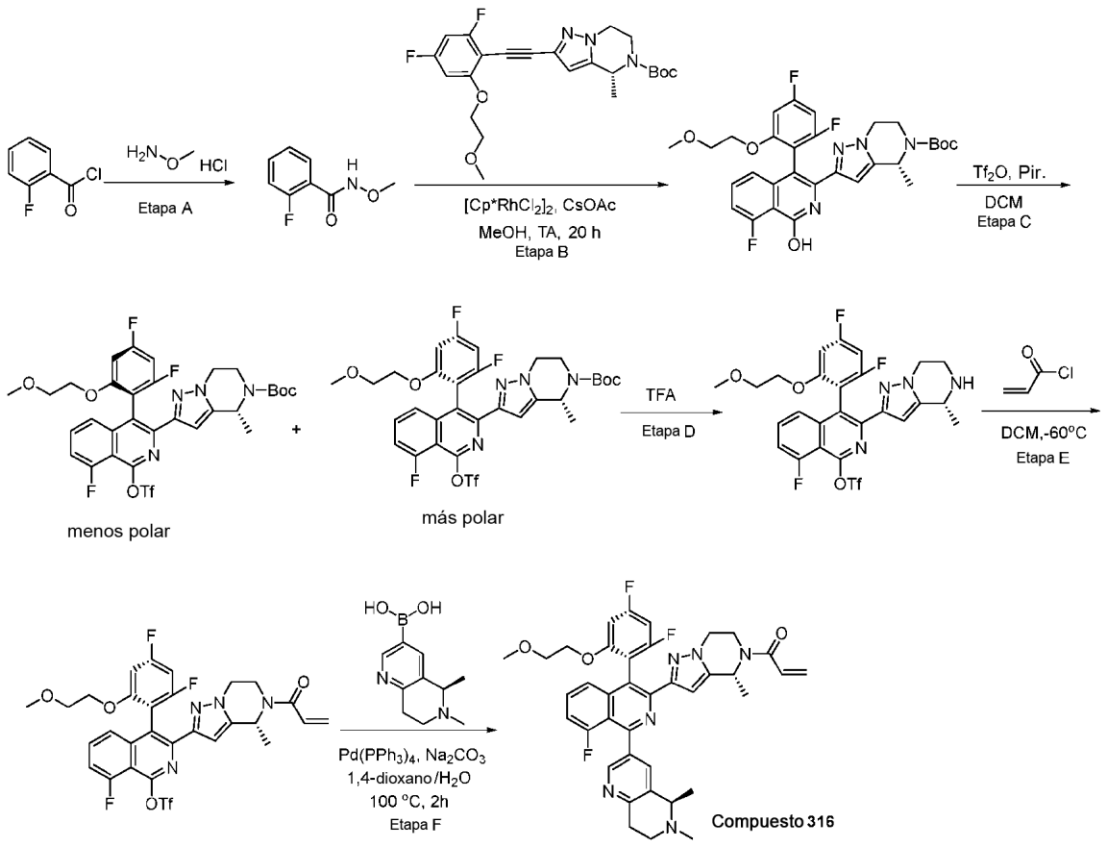
difenil-silano (2,40 g) que se utilizó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 528,2 (M+H).

[000618] Etapa I: Preparación de (6R)-2-bromo-6-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[2-[(6R)-2-bromo-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-6-il]etoxi]etoxi-terc-butil-difenil-silano de crudo (2,40 g, 3,69 mmol) en agua (15 ml) y metanol (15 ml) se le agregaron bicarbonato de sodio (1,44 g, 17,2 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (1,00 ml, 4,29 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (40 ml x 2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (40 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc: 8/1) para dar (6R)-2-bromo-6-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,20 g, rendimiento del 52%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 7,45 - 7,35 (m, 6H), 6,06 (s, 1H), 5,10 - 4,70 (m, 2H), 4,16 – 4,02 (m, 3H), 3,78 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 - 3,40 (m, 4H), 1,80 - 1,60 (m, 2H), 1,46 (s, 9H), 1,04 (s, 9H).

[000619] Etapa J a Etapa Q: Preparación de 1-((1^{6}R,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4,7-dioxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5-yl)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo Sintético 20 Etapa E a EtapaL, sustituyendo (6R)-2-bromo-6-[2-[2-[terc-butil(difenil)silil]oxietoxi]etil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo por (7S)-2-bromo-7-[4-[terc-butilo(difenil)silil]oxibutil]-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo en la Etapa E. El crudo se purificó mediante Prep-HPLC para lograr 1-((1^{6}R,E)-3^4,3^6-difluoro-2^4-(1-metil-1H-indazol-5-il)-1^4,1^5,1^6,1^7-tetrahidro-4,7-dioxa-2(6,7)-tieno[3,2-c]piridina-1(2,6)-pirazolo[1,5-a]pirazina-3(1,2)-bencenaciclononafano-1^5 -il)prop-2-en-1-ona como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,00 - 6,70 (m, 3H), 6,34 - 6,29 (m, 1H), 5,98 - 5,95 (m, 1H), 5,84 - 5,81 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 2 H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 4,19 (s, 4H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 2,10 - 1,70 (m, 2H). LCMS ESI (+) m/z 639,1 (M+H).

Ejemplo sintético 29: Síntesis de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-

dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 316**)



[000620] Etapa A: Preparación de 2-fluoro-*N*-metoxibenzamida: A una suspensión de clorhidrato de *O*-metilhidroxilamina (3,16 g, 37,8 mmol) y DIEA (16,8 ml, 94,5 mmol) en DCM (40 ml) se añadió cloruro de 2-fluorobenzoílo (5,00 g, 31,5 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. Luego, la mezcla se diluyó con solución acuosa de $KHSO_4$ y se extrajo con DCM (40 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recristalizó en EtOAc/éter de petróleo para dar 2-fluoro-*N*-metoxi-benzamida (4,10 g, rendimiento del 77 %) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (-) m/z 168,1 (M-H).

[000621] Etapa B: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de (4R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,670 mmol), 2-fluoro-N-metoxi-benzamida (114 mg, 0,674 mmol), acetato de cesio (257 mg, 1,34 mmol) y $[Cp^*RhCl_2]_2$ (17 mg, 0,027 mmol) en metanol (2 ml) se agitó a 25 °C durante 48 h. La mezcla se filtró y se

lavó con DCM/MeOH (1/1, 10 ml). El filtrado se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH:25/1) para dar (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 27% de rendimiento) como una mezcla de dos diastereómeros. LCMS ESI (+) m/z 585,1 (M+H).

[000622] Etapa C: Preparación de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-hidroxiisoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 0,188 mmol) y piridina (0,092 ml, 1,1 mmol) en DCM (10 ml), se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,065 ml, 0,38 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con DCM (10 ml x 2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron mediante Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo: 1/5) para dar el isómero menos polar, (R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (58 mg, 43% de rendimiento), y el isómero más polar, (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 44% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 717,0 (M+H).

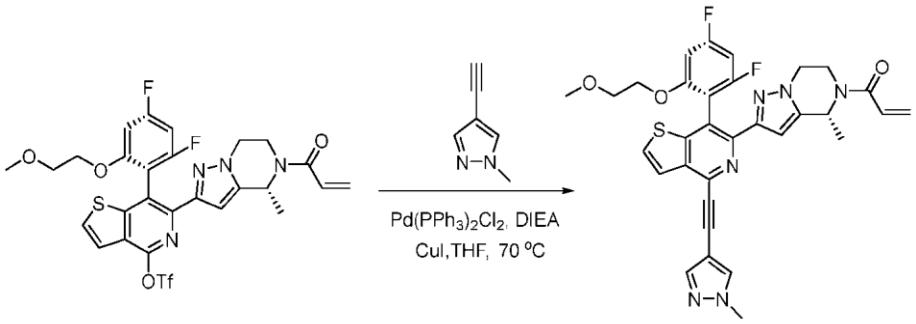
[000623] Etapa D: Preparación de trifluorometanoslufonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)isoquinolin-1-il: A una solución de (R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-1-((trifluorometil)sulfonil)oxi)isoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (58 mg, 0,081 mmol) en DCM (2 ml) se le agregó TFA (0,600 ml, 7,79 mmol). La mezcla se agitó a 15 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró para dar trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-isoquinolin-1-il crudo (66 mg, 100% de rendimiento), que se usó en el siguiente paso directamente LCMS ESI (+) m/z 617,2 (M+H).

[000624] Etapa E: Preparación de trifluorometanosulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoroisoquinolin-1-il: A una solución de trifluorometanisulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-

metoxietoxi)fenil)-8-fluoro-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-isoquinolin-1-il (66 mg, 0,081 mmol) y TEA (0,037 ml, 0,26 mmol) en DCM (5 ml) se le agregó una solución de cloruro de acriloílo (0,0078 ml, 0,096 mmol) en DCM (0,2 ml) a -60 °C. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 hora. La mezcla se vertió en agua (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 10 ml). Las capas orgánicas se lavaron con agua y salmuera, se secaron (Na_2SO_4) antes de la concentración. El crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH=20:1) para dar trifluorometanosulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoroisoquinolin-1-il (23 mg, rendimiento del 42 %). LCMS ESI (+) m/z 671,2 (M+H).

[000625] Etapa F: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una suspensión de trifluorometanosulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-8-fluoroisoquinolin-1-il (18 mg, 0,027 mmol), carbonato de sodio (14 mg, 0,14 mmol), ácido [(5R)-5,6-dimetil -7,8-dihidro-5H-2, 6-naftiridin-3-il]borónico (8,0 mg, 0,039 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (3,1 mg, 0,0027 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla se filtró y se purificó mediante Prep-HPLC para dar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-((R)-5,6-dimetil-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-3-il)-8-fluoroisoquinolin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (7,6 mg, 79% de rendimiento) como un sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 12,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 3H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 1H), 3,45 (t, J =6,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J =4,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,55-1,34 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 683,3 (M+H).

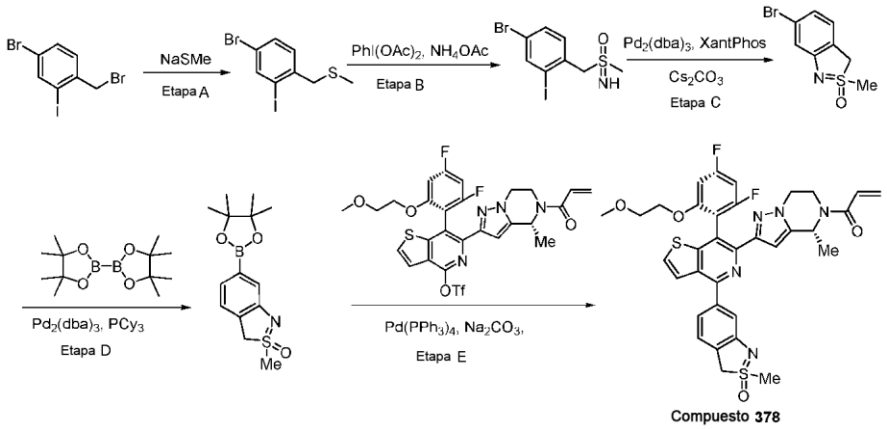
Ejemplo sintético 30: Síntesis de 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 364**)



Compuesto 364

[000626] A una solución de trifluorometanosulfonato de (S)-6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-ilo (20 mg, 0,030 mmol) y 4-etinil-1-metilpirazol (4,8 mg, 0,046 mmol) en THF (2 ml) se añadió DIEA (6,2 mg, 0,061 mmol), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (4,3 mg, 0,0061 mmol) y CuI (1,2 mg, 0,0061 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 70 °C durante 2 h bajo Ar. La mezcla de reacción se diluyó con agua y se extrajo con EtOAc dos veces. Las capas orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-((1-metil-1H-pirazol-4-il)etinil)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (8,5 mg, 44% de rendimiento). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,63-6,71 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,27-4,50 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,93-4,09 (m, 6H), 3,54-3,89 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,37-1,54 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 615,3 (M+H).

Ejemplo sintético 31: Síntesis de 1-((4R)-2-(7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-2-oxido-3H-2l4-benzo-[c]isotiazol-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 378**)



[000627] Etapa A: Preparación de 4-bromo-1-yodo-2-(metilsulfanilmetil)benceno: Una mezcla de 4-bromo-2-(bromometil)-1-yodobenceno (2,00 g, 5,32 mmol) y metilsulfanilsodio (410 mg, 5,85 mmol) en DMF (20 ml) se agitó a 30 °C durante 6 horas. Se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo (100 ml) y agua (100 ml). La capa orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y se concentró a sequedad para proporcionar 4-bromo-1-yodo-2-(metilsulfanilmetil)benceno crudo (1,88 g, rendimiento del 103 %) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,08 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 3,72 (s, 2H), 2,07 (s, 3H).

[000628] Etapa B: Preparación de (4-bromo-2-yodobencil)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona: A una solución de 4-bromo-2-yodo-1-(metilsulfanilmetil)benceno (500 mg, 1,46 mmol) en etanol (5 ml) se añadieron diacetato de yodobenceno (1409 mg, 4,37 mmol) y NH_4OAc (449 mg, 5,83 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante dos horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna (EtOAc:éter de petróleo = 1:2-2:1) para dar (4-bromo-2-yodobencil)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (265 mg, rendimiento del 49%) como un sólido blanco.

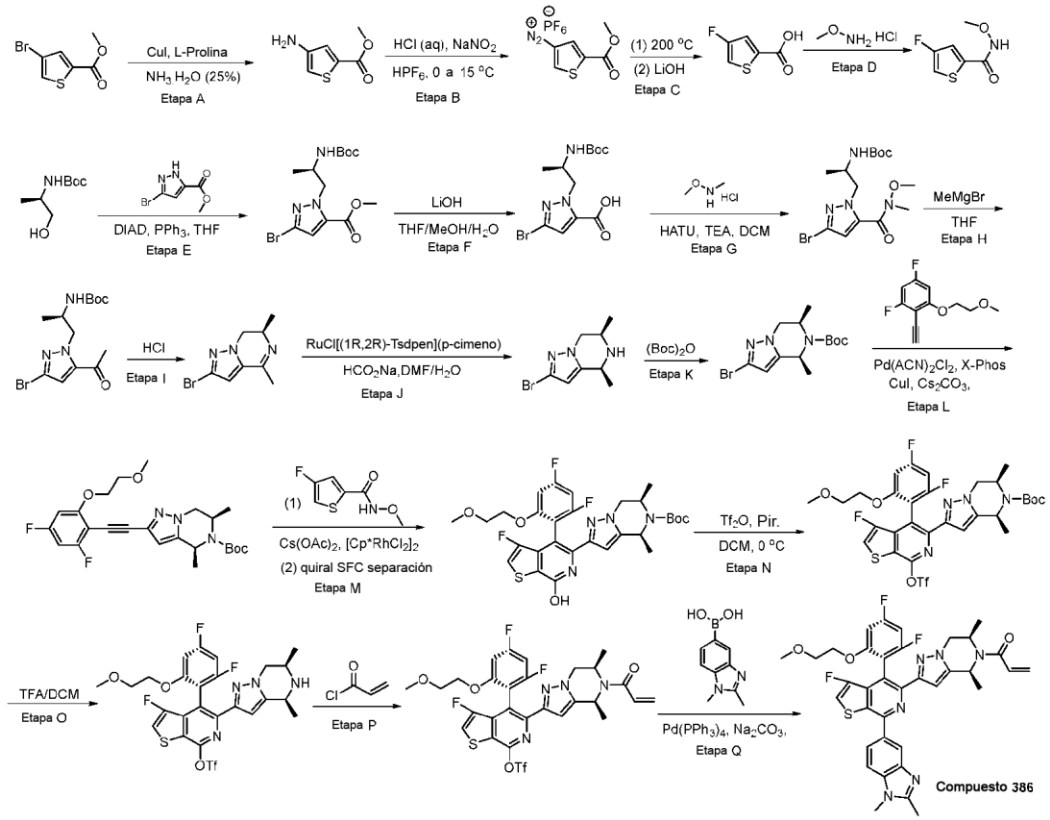
[000629] Etapa C: Preparación de 2-óxido de 6-bromo-2-metil-3H-2,1-benzotiazol: Una mezcla de (4-bromo-2-yodobencil)(imino)(metil)-λ^6-sulfanona (150 mg, 0,401 mmol), tris(dibencilidenoacetona) dipaladio (0) (18 mg, 0,020 mmol), XantPhos (23 mg, 0,040 mmol) y carbonato de cesio (157 mg, 0,481 mmol) en 1,4-dioxano (12 ml) se agitó a 95 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (40 ml) y se extrajo con EtOAc (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo:2/1) para dar 2-óxido de 6-bromo-2-metil-3H-2,1-benzotiazol (75 mg, rendimiento del 76%). LCMS ESI (+) m/z 245,9, 247,9 (M+H).

[000630] Etapa D: Preparación de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-2,1-benzotiazol 2-óxido: Una suspensión de $Pd(OAc)_2$ (35 mg, 0,36 mmol), 6-bromo-2-metil-3H-2,1-benzotiazol 2-óxido (44 mg, 0,18 mmol), bis(pinacolato)diboro (68 mg, 0,268 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio (0) (8,1 mg, 0,0089 mmol) y triciclohexilfosfina (5,0 mg, 0,018 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) se agitó a 100 °C durante 0,5 h bajo Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en una solución de salmuera saturada (30 ml) y el producto se extrajo con EtOAc (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC (EtOAc/éter de petróleo:2/1) para dar crudo (~50% de pureza) de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-2,1-benzotiazol (22 mg, rendimiento del 21%). LCMS ESI (+) m/z 294,1 (M+H).

[000631] Etapa E: Preparación de 1-((4R)-2-(7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-2-oxido-3H-2l4-benzo[c]isotiazol-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-yl)prop-2-en-1-ona: A una suspensión de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-3H-2,1-benzotiazol 2-oxido (22 mg, 0,038 mmol), 6-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il trifluorometanosulfonato (30 mg, 0,046 mmol), y carbonato de sodio (14 mg, 0,14 mmol) en 1,4-Dioxano (5 ml) y Agua (0,5 ml) se le agregó tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (5,6 mg, 0,0049 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 25 min bajo Ar. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se vertió en agua (30 ml). La mezcla se extrajo con DCM (20 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC para dar 1-((4R)-2-(7-((S)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(2-metil-2-oxido-3H-2l4-benzo[c] isotiazol-6-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-yl)prop-2-en-1-ona (10 mg, 39% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 7,76 (m, 2H), 6,38 - 6,21 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H), 5,19 - 5,07 (m, 1H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 3,96 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 1H); LCMS ESI (+) m/z 676,2 (M+H).

Ejemplo sintético 32: Síntesis de 1-((4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-

(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 386**)



[000632] Etapa A: Preparación de 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo: A una suspensión de yoduro de cobre (I) (86,15 g, 452 mmol), L-prolina (104,16 g, 905 mmol) en DMSO (2500 ml) se añadió 4-bromotiofeno-2-carboxilato de metilo (500,00 g, 2262 mmol). La mezcla se burbujeó con Ar durante 5 minutos y luego se agregó hidróxido de amoníaco (solución acuosa al 25 %, 1000,0 g, 7133 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con solución de salmuera saturada (500 ml) y se extrajo con EtOAc (500 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (1000 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se trituró con éter de petróleo/EtOAc (1/8) para obtener 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (220 g, rendimiento del 62 %) como un sólido amarillo.

[000633] Etapa B: Preparación de hexafluorofosfato de 5-metoxicarboniltiofeno-3-diazonio: Se disolvió 4-aminotiofeno-2-carboxilato de metilo (60,00 g, 382 mmol) en HCl 6 N (1800 ml) y se agitó a ta durante 10 min. La reacción se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota $NaNO_2$ (31,56 g, 457 mmol) en agua (80 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y se añadió HPF_6 (70 % en

H_2O, 220 ml, 382 mmol). La sal de diazonio sólida precipitada de la mezcla se agitó durante 10 minutos más. La reacción se dejó calentar a 15 °C. El sólido se filtró, se lavó con ácido hexafluorofosfórico diluido (80 ml), MeOH (50 ml) y MTBE (300 ml) y luego se secó al vacío para obtener hexafluorofosfato de 5-metoxicarboniltiofeno-3-diazonio (107,50 g, rendimiento del 90%).

[000634] Etapa C: Preparación de ácido 4-fluorotiofeno-2-carboxílico: Una mezcla de hexafluorofosfato de 5-metoxicarboniltiofeno-3-diazonio (214,00 g, 681 mmol) y arena (1500 g) se calentó a 200 °C al vacío (0,01 torr) en un aparato Kugelrohr equipado con una trampa a -78 °C. Un líquido amarillo comenzó a destilarse y condensarse en la trampa y fue recogido cuidadosamente utilizando DCM como disolvente. El disolvente se evaporó para obtener 4-fluorotiofeno-2-carboxilato de metilo crudo (90,0 g, rendimiento del 82 %) que se disolvió en THF (150 ml), metanol (150 ml) y agua (150 ml). Se añadió hidrato de hidróxido de litio (87,10 g, 2076 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró para eliminar MeOH y THF, y luego se agregó HCl acuoso (3 N) para ajustar el pH a 1. El producto se extrajo con EtOAc (400 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El producto se recristalizó en hexano para dar ácido 4-fluorotiofeno-2-carboxílico (80,0 g, rendimiento del 98%) como un sólido de color blanquecino. LCMS ESI (-) m/z 145,0 (M-H).

[000635] Etapa D: Preparación de 4-fluoro-*N*-metoxi-tiofeno-2-carboxamida: A una solución de ácido 4-fluorotiofeno-2-carboxílico (80,0 g, 547 mmol) en DCM (1,5 L) se añadieron 1-hidroxibenzotriazol (81,5 g, 603 mmol) y clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (126,0 g, 657 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y luego se añadió clorhidrato de O-metilhidroxilamina (54,8 g, 656 mmol) seguido de *N*,*N*-diisopropiletilamina (320 ml, 1837 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo: 1/1) para dar 4-fluoro-*N*-metoxi-tiofeno-2-carboxamida (72,5 g, rendimiento del 76%) como un sólido blanco.

[000636] Etapa E: Preparación de 3-bromo-1-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propil]pyrazol-5-carboxilato de metilo: A una solución de 3-bromo-1H-pyrazol-5-carboxilato de metilo (200,00 g, 976 mmol), N-[(1R)-2-hidroxi-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (170,95 g, 976 mmol) y trifenilfosfina (307,06 g, 1171 mmol) en THF (2000 ml) se le agregó diisopropil azodicarboxilato

(247,0 ml, 1268 mmol) en THF (500 ml) gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante la noche. Se añadió agua (20 ml) y la mezcla se concentró a presión reducida. A la solución anterior se añadió éter de petróleo/EtOAc (1500 ml/300 ml) y se agitó durante 4 h. La mezcla se filtró y el sólido se lavó con éter de petróleo/EtOAc (5/1, 300 ml). El filtrado se concentró a presión reducida para dar 3-bromo-1-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propil]pirazol-5-carboxilato de metilo crudo (340,0 g, rendimiento del 96 %) como un sólido amarillo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 306,0, 308,0 (M-Boc+H).

[000637] Etapa F: Preparación de ácido (R)-3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-pirazol-5-carboxílico: A una solución de (R)-3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-pirazol-5-carboxilato de metilo (500 g, 1,38 mol) en THF (3,2 L), metanol (800 ml) y agua (800 ml) se añadió hidróxido de litio monohidrato (232 g, 5,52 mol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida para eliminar MeOH y THF y luego se diluyó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con MTBE (500 mlx3). Se añadió HCl (1 M) a la fase acuosa para ajustar el pH a 2-3 a 0 °C. La mezcla se extrajo con DCM (1000 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron a sequedad para obtener ácido (R)-3-bromo-1-(2-((terc-butoxicarbonil)amino)propil)-1H-pirazol-5-carboxílico crudo (480 g, rendimiento del 100 %) que se utilizó directamente en el siguiente paso. LCMS ESI (-) m/z 346,0, 348,0 (M-H).

[000638] Etapa G: Preparación de N-[(1R)-2-[3-bromo-5-[metoxi(metil)carbamoil]pirazol-1-il]-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo: Una solución de ácido 3-bromo-1-[(2R)-2-(terc-butoxicarbonilamino)propil]pirazol-5-carboxílico (470,0 g, 1350 mmol), HATU (666,8 g, 1755 mmol) y TEA (470 ml, 3374 mmol) en DCM (4500 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Luego se añadió N,O-dimetilhidroxilamina (157,99 g, 1620 mmol). La solución se agitó a 20 °C durante 2 h. Se diluyó la mezcla con agua (2000 ml) y el residuo se extrajo con DCM (600 ml x3). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada. Luego los orgánicos se separaron y se secaron sobre Na_2SO_4 antes de concentrar a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/EtOAc = 5/1) para dar N-[(1R)-2-[3-bromo-5-[metoxi(metil)carbamoil]pirazol-1-il]-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (353,0 g, rendimiento del 67 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 335,0, 337,0 (M-Boc+H).

[000639] Etapa H: Preparación de N-[(1R)-2-(5-acetil-3-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-

etil]carbamato de terc-butilo: A una solución de N-[(1R)-2-[3-bromo-5-[metoxi(metil)carbamoil]pirazol-1-il]-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (345,0 g, 882 mmol) en THF (1200 ml) a -20 °C bajo N_2 se añadió gota a gota bromuro de metilmagnesio (1,0 M en THF, 2204 ml, 2204 mmol). La mezcla se calentó hasta ta y se agitó durante 2 h. La reacción se inactivó mediante solución de cloruro de amonio saturada (100 ml), se diluyó con agua (1000 ml) y se extrajo con EtOAc (1000 ml × 3). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada (1500 ml), se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron para dar N-[(1R)-2-(5-acetil-3-bromo-pirazol-1-il)-1-metil-etil]carbamato de terc-butilo (290,0 g, rendimiento del 95 %) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 290,0, 292,0 (M-Boc+H).

[000640] Etapa I: Preparación de (6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de N-[(1R)-2-(5-acetil-3-bromo-pirazol-1-yl)-1-metil-etil]carbamato de terc-butil (300,0 g, 867 mmol) en 1,4-dioxano (1500 ml) se le agregó HCl/1,4-dioxano (3000 ml, 4 M). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con agua (1000 ml). Se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9. La mezcla se extrajo con DCM (1500 mlx3), se secó sobre Na_2SO_4 antes de concentrar a sequedad para dar (6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (170,0 g, rendimiento del 86 %) como un aceite marrón. El crudo se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 228, 230 (M+H).

[000641] Etapa J: Preparación de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: Una mezcla de ((6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina (202,0 g, 886 mmol), (R,R)-N-(p-Toluensulfonil)-1,2-difeniletanodiamina(cloro)(p-cimeno)rutenio (II) (16,77 g, 26,6 mmol) y formiato de sodio (301,15 g, 4428 mmol) en DMF (1500 ml) y agua (1500 ml) se agitó a 55 °C durante 20 h. Se diluyó la solución con más agua (1500 ml) y se extrajo con DCM (1500 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron hasta la sequedad para eliminar DCM y DMF. El residuo se disolvió en DCM (600 ml). Se añadió gota a gota HCl en 1,4-dioxano (4 M, 500 ml) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 1 h. El sólido precipitado se recogió por filtración. La torta de filtración se lavó con DCM (500 ml) para obtener un sólido blanquecino que se disolvió en agua (800 ml). Se añadió Na_2CO_3 en porciones para ajustar el pH a 8. El producto se extrajo con DCM (800 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se

concentraron para dar (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (170,0 g, rendimiento del 83%).

[000642] Etapa K: Preparación de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (170,0 g, 739 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (483,71 g, 2216 mmol) se agitó a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/DCM = 1/3) para dar (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (230 g, rendimiento del 94 %) como un aceite marrón. LCMS ESI (+) m/z 330,1, 332,1 (M+H).

[000643] Etapa L: Preparación de (4S,6R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una suspensión de (4S,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30,0 g, 90,8 mmol), 2-etinil-1,5-difluoro-3-(2-metoxietoxi)benceno (32,8 g, 154 mmol), carbonato de cesio (60,0 g, 184 mmol), yoduro de cobre(I) (1,73 g, 9,08 mmol), Se agitó diclorobis(acetonitrilo)paladio(II) (2,34 g, 9,02 mmol) y diciclohexil-[2-(2,4,6-triisopropilfenil)fenil]fosfano (4,33 g, 9,08 mmol) en 1,4-dioxano (500 ml) a 100 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se diluyó con agua (500 ml). La mezcla se extrajo con EtOAc (500 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (500 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/Éter de petróleo: 1/2) para dar (4S,6R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinilo]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo [1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (42,0 g, 90 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 462,2 (M+H).

[000644] Etapa M: Preparación de (4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4S,6R)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (42,0 g, 81,9 mmol) en etanol (400 ml) se le agregó 4-fluoro-N-metoxi-tiofeno-2-carboxamida (14,00 g, 79,9 mmol) y $[CP^*RhCl_2]_2$ (1,50 g, 2,43 mmol) y CsOAc (31,0 g, 162 mmol). La mezcla se agitó a reflujo durante 48 h. La mezcla se concentró, se diluyó con EtOAc (500 ml) y se lavó con solución de salmuera saturada (500 ml). La fase orgánica se separó, se secó en Na_2SO_4, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna

(éter de petróleo:EtOAc = 1:1 hasta 100 % de EtOAc) para dar (4S,6R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (35,0 g, rendimiento del 72 %) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,00 (s, 1H), 7,09 (s, 1H), 6,63 - 6,56 (m, 2H), 5,30 – 5,26 (m, 1H), 5,10 – 4,85 (m, 2H), 4,20 – 3,92 (m, 4H), 3,48 – 3,41 (m, 2H), 3,14 – 3,10 (m, 3H), 1,50 (s, 9H), 1,38 – 1,32 (m, 3H), 1,20 – 1,14 (m, 3H). Se separaron 58 g de (4S,6R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo mediante SFC quiral (CHIRALPAK® AD-H 250 mm x 20 mm, 5 µm; Fase móvil: 30 % EtOH/CO_2 (que contiene 0,2 % NH_4OH) para dar (4S,6R)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxi etoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (29 g) como primer pico, y (4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (29 g) como segundo pico.

[000645] Etapa N: Preparación de (4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc- butilo: A una solución agitada de (4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (29,0 g, 48,0 mmol) y piridina (11,4 g, 144 mmol) en DCM (300 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (20,3 g, 71,9 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se lavó con agua (200 ml x 2), se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna (Éter de petróleo:EtOAc=5:1-1:1) para dar terc-butil (4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (33,5 g, 95% de rendimiento) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 737,1 (M+H).

[000646] Etapa O: Preparación de trimetanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5-((4S,6R)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il: A una solución de (4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,217 mmol) en DCM (3

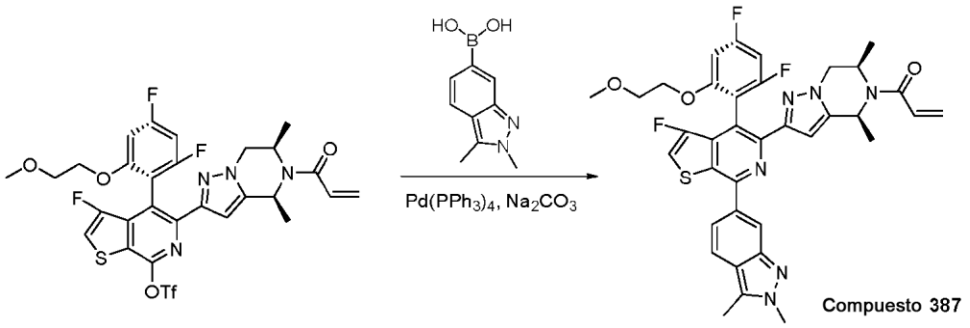
ml) se le agregó ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13 mmol). La mezcla se agitó a 24 °C durante 30 minutos. La mezcla se concentró para dar trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5-((4S,6R)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidro pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il crudo (280 mg), que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 637,0 (M+H).

[000647] Etapa P: Preparación de trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4S,6R)-5-acriloil-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il: A una mezcla de trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5-((4S,6R)-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-ilo (280 mg, 0,299 mmol) en acetato de etilo (4 ml) y agua (2 ml) enfiándose a 0 °C y se añadió una solución de Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8. Se añadió gota a gota cloruro de acriloílo (0,039 ml, 0,48 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml), se secó en Na_2SO_4 y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (EtOAc) para dar trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4S,6R)-5-acriloil-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-ilo (120 mg, rendimiento del 50%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 691,0 (M+H).

[000648] Etapa Q: Preparación de 1-((4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (R)-5-((4S,6R)-5-acriloil-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il trifluorometanosulfonato (32 mg, 0,046 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se añadieron ácido (1,2-dimetilbenzimidazol-5-ol)borónico (11 mg, 0,056 mmol), carbonato de sodio (9,8 mg, 0,093 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (5,4 mg, 0,0046 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4S,6R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazolo-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (27 mg, 86% de rendimiento) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,72 (m,

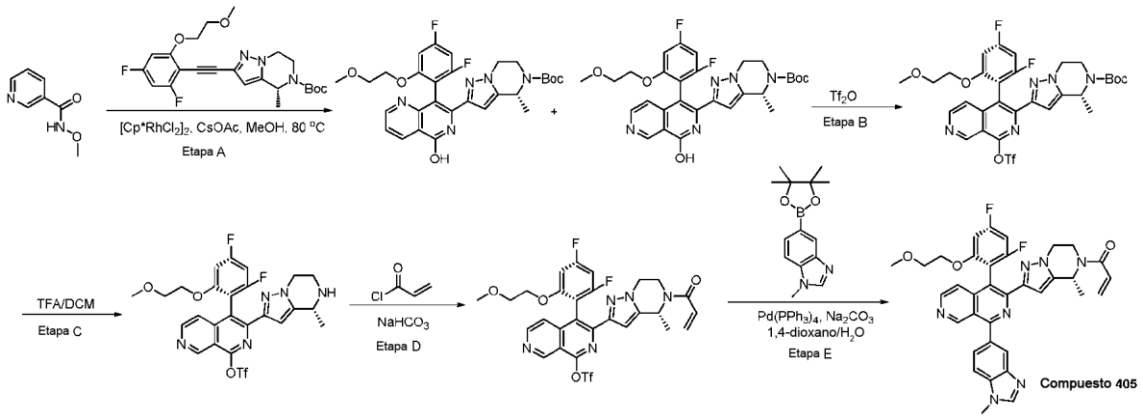
2H), 6,66 – 6,59 (m, 1H), 6,34 –6,18 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,52 – 5,40 (m, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 3H), 3,98 –3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 687,2 (M+H).

Ejemplo sintético 33: Síntesis de 1-((4S,6R)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(2,3-dimetil-2H-imidazol-6-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 387**)



[000649] A una solución de trifluorometanosulfonato de (4S,6R)-5-((R)-5-acriloil-4,6-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-ilo (15 mg, 0,022 mmol), en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se le agregó, ácido (2,3-dimetilindazol-6-il)borónico (5,0 mg, 0,026 mmol) carbonato de sodio (4,6 mg, 0,043 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (2,5 mg, 0,0022 mmol). La mezcla se calentó hasta 100 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4S,6R)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-7-(2,3-dimetil-2H-indazol-6-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,6-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (6,5 mg, 41% de rendimiento) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 6,71 – 6,63 (m, 1H), 6,34 – 6,20 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,52 – 5,41 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 5H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 687,2 (M+H).

Ejemplo sintético 34: 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 405**)



[000650] Etapa A: Preparación de (4R)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de N-metoxipiridina-3-carboxamida (100 mg, 0,657 mmol), (R)-2-((2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)etinil)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (294 mg, 0,657 mmol). bis[(pentametilciclopentadienil)dicloro-rodio] (10 mg, 0,016 mmol) y acetato de cesio (252 mg, 1,31 mmol) en MeOH (5 ml) se agitó a 80 °C durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía de columna (MeOH/DCM = 1/200) para dar (4R)-2-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 27% de rendimiento) y (4R)-2-(8-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5-hidroxi-1,6-naftiridin-7-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (105 mg, 28% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 568,2 (M+H).

[000651] Etapa B: Preparación de (R)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-hidroxi-2,7-naftiridin-3-il]-4-metil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (90 mg, 0,16 mmol) y piridina (0,077 ml, 0,95 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó anhidro trifluorometanosulfónico (0,054 ml, 0,32 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a ta durante 1 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con DCM (15 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de

petróleo/EtOAc=3/1) para dar el (R)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo deseado (30 mg, 27% de rendimiento) como el diastereómero más polar. LCMS ESI (+) m/z 700,1 (M+H).

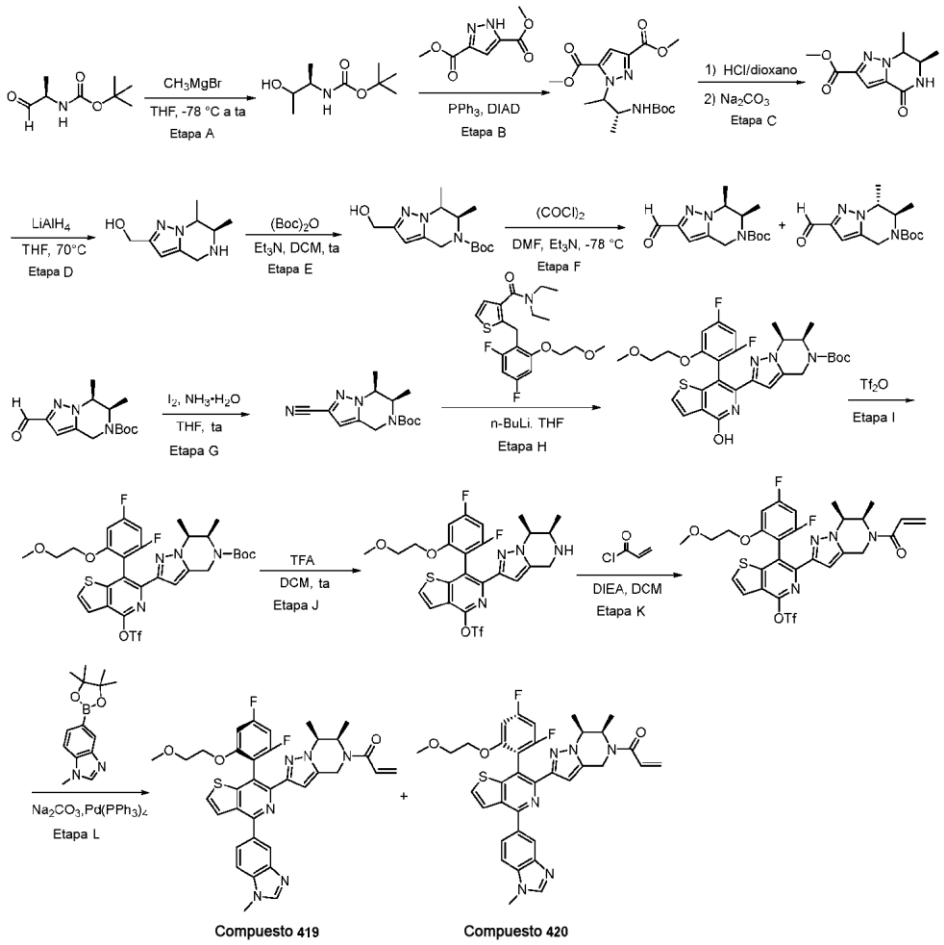
[000652] Etapa C: Preparación de trifluorometanoslufonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-2,7-naftiridin-1-il: A una solución de (R)-2-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30mg, 0,043 mmol) en DCM (3 ml) se le agregó TFA (1 ml). La mezcla se agitó a ta durante 1 h. La reacción se concentró bajo presión reducida para dar trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-2,7-naftiridin-1-il (38 mg, 100% de rendimiento), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 600,2 (M+H).

[000653] Etapa D: Preparación de trifluorometanosulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)2,7-naftiridin-1-il: Una solución de trifluorometanosulfonato de (R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-((R)-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)2,7-naftiridin-1-il (38 mg, 0,043 mmol) en EtOAc (5 ml) y agua (5 ml) se agitó a ta durante 5 min. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió una solución saturada de bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 8. Se añadió gota a gota cloruro de acriloílo (0,0027 ml, 0,033 mmol) en DCM (1 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (MeOH/DCM = 1/20) para dar trifluorometanosulfonato de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2,7-naftiridin-1-il (12 mg, rendimiento del 43 %). LCMS ESI (+) m/z 654,1 (M+H).

[000654] Etapa E: Preparación de 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una mezcla de (R)-3-((R)-5-acriloil-4-metil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-2,7-naftiridin-1-il trifluorometanosulfonato (11 mg, 0,017 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-

2-il)bencimidazol (5,6 mg, 0,022 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (1,9 mg, 0,0017 mmol) y carbonato de sodio (3,6 mg, 0,034 mmol) en 1,4-dioxano (1,2 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 100 °C durante 4 h bajo atmósfera N_2. La mezcla se diluyó con agua (20 ml) y el residuo se recogió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El crudo luego se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((R)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-2,7-naftiridin-3-il)-4-metil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (3,5 mg, 33% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR(400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 – 8,12 (m, 2H), 7,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,72 (m, 2H), 6,28 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,22 – 3,97 (m, 4H), 3,39 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 636,3 (M+H).

Ejemplo sintético 35: Síntesis de 1-((6R,7S)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 419**) y 1-(6R,7S)-2-(S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c] piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazin-5(4H)-il) prop-2-en-1-ona (**Compuesto 420**).



[000655] Etapa A: Preparación de ((2*R*)-3-hidroxibutan-2-il) carbamato *de terc*-butilo: A una solución de *N*-[(1*R*)-1-metil-2-oxo-etil]carbamato *de terc*-butilo (8,00 g, 46,2 mmol) en THF (100 ml) bajo atmósfera de N_2 a -78 °C se añadió CH_3MgBr (3,0 M, 46,0 ml, 139 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. La reacción se extinguió con NH_4Cl (50 ml), se diluyó con H_2O y luego se extrajo con acetato de etilo (250 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron para dar carbamato de *terc*-butilo ((2*R*)-3-hidroxibutan-2-il) (8,6 g, rendimiento del 88,5 %) como un aceite marrón, que se usó directamente en la siguiente etapa. ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,68 (s, 1H), 3,89 – 3,52 (m, 2H), 1,45 (d, *J*

[000656] Etapa B: Preparación de 1-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metil-propil]pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo: A una solución agitada de *N*-[(1*R*)-2-hidroxi-1-metil-propil]carbamato *de terc*-butilo (8,50 g, 44,9 mmol) en THF (120 ml) se añadieron 1*H*-pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (8,27 g, 44,9 mmol) y PPh_3 (17,7 g, 67,4 mmol). Luego se añadió

DIAD (19,0 ml, 67,4 mmol) gota a gota a 0 °C bajo Ar. La reacción se agitó a 20 °C durante 16 horas. La mezcla se inactivó mediante agua (300 ml) y se extrajo con EtOAc (200 mlx2). La fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (0 a 10 % de EtOAc en hexanos) para dar 1-[(2*R*)-2-(*terc*-butoxicarbonilamino)-1-metil-propil]pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (10,0 g, rendimiento del 56 %) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 356,1 (M+H).

[000657] Etapa C: Preparación de (6*R*)-6,7-dimetil-4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a]pirazina-2-carboxilato de metilo: A una mezcla de 1-[(2*R*)-2-(terc-butoxicarbonilamino)-1-metil-propil]pirazol-3,5-dicarboxilato de dimetilo (17,0 g, 47,8 mmol) en 1,4-dioxano (150 ml) se le añadió HCl 4 N en 1,4-dioxano (96,0 ml, 383 mmol). La mezcla se agitó a ta durante la noche y se concentró. Al residuo se le añadió agua y el pH se ajustó a 8 con $NaHCO_3$ acuoso saturado. La mezcla se extrajo con EtOAc y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre sulfato de sodio para dar (6*R*)-6,7-dimetil-4-oxo-6,7-dihidro-5H-pirazolo[1,5-a] pirazina-2-carboxilato de metilo (10,0 g, rendimiento del 94 %) como un sólido marrón pálido. LCMS ESI (+) m/z 224,1 (M+H).

[000658] Etapa D: Preparación de ((6*R*)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metanol: Una mezcla de (6*R*)-6,7-dimetil-4-oxo-6,7-dihidro-5*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-carboxilato de metilo (19,0 g, 85,1 mmol) y $LiAlH_4$ (12,9 g, 340 mmol) en THF (300 ml) se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez completada la reacción, esta se extinguió cuidadosamente mediante la adición gota a gota de 12,9 ml de H_2O seguido de 12,9 ml de NaOH al 15 % y 38,7 ml de H_2O. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró para dar ((6*R*)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il)metanol (11,0 g, rendimiento del 64 %) como un aceite marrón, que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 182,2 (M+H).

[000659] Etapa E: Preparación de (6*R*)-2-(hidroximetil)-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo: Una solución de [(6*R*)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il]metanol (7,50 g, 41,4 mmol), Boc_2O(18,1 g, 82,8 mmol) y Et_3N (12,5 g, 124 mmol) se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash sobre gel de sílice (MeOH/DCM = 0 a 3%) para dar (6*R*)-2-(hidroximetil)-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (6,80 g, rendimiento del 55%) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 282,3 (M+H).

[000660] Etapa F: Preparación de [*terc*-butil (6*R*,7*S*)-2-formil -6,7-dimetil -6,7-dihidro -4*H*-pirazolo [1,5-*a*] pirazina-5-carboxilato y *terc*-butil (6*R*,7*R*)-2-formil-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*] pirazina-5-carboxilato: A una solución en agitación de cloruro de oxalilo (5,41 g, 42,7 mmol) en DCM (150 ml) se añadió DMSO (6,66 g, 85,3 mmol) a -78 °C bajo N_2. La mezcla se agitó a -78 °C durante 30 min, y luego se añadió gota a gota (6*R*)-2-(hidroximetil)-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (6,00 g, 21,3 mmol) en DCM (2 ml) a -78 °C. La mezcla se agitó a -78 °C durante 1 h. Se añadió TEA (18,0 ml, 128 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se concentró, se vertió en agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El crudo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/Hexanos = 1/9) para dar (6*R*,7*S*)-2-formil -6,7-dimetil -6,7-dihidro -4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxilato de *terc*-butil (2,8 g, rendimiento del 47%) y (6*R*,7*R*)-2-formil-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxilato *terc*-butil (850 mg, rendimiento del 14%). Caracterización *de (6R,7S)-2-formil-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] pirazina-5-carboxilato de terc*-butil: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,95 (s, 1H), 6,61 (s, 1H), 4,98 (d, *J* = 17,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 13,5 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,35 (d, *J* = 17,3 Hz, 1H), 1,65 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,51 (s, 9H), 1,05 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 280,1 (M+H). Caracterización (6*R*,7*R*)-2-formil-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4*H*-pirazolo[1,5-*a*]pirazina-5-carboxilato de *terc*-butilo: ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9,94 (s, 1H), 6,58 (s, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,44-4,20 (m, 2H), 1,51 (s, 9H), 1,48 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 1,18 (d, *J* = 7,0 Hz, 3H); LCMS ESI (+) m/z 280,1 (M+H).

[000661] Etapa G: Preparación de (6R,7S)-2-ciano-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (6R,7S)-2-formil-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 7,16 mmol), I_2 (5,45 g, 21,5 mmol) e hidróxido de amonio (10,0 g, 71,6 mmol) en THF (100 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Al completarse la reacción, la mezcla se inactivó con Na_2SO_3 acuoso y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 30%) para dar (6R,7S)-2-ciano-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a] pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,85 g, rendimiento del 84%). LCMS ESI (+) m/z 277,3 (M+H).

[000662] Etapa H: Preparación de (6R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (1,20 g, 3,13 mmol) en THF (10 ml) se añadió n-BuLi (2,4 M en hexanos, 1,30 ml, 3,13 mmol) -60 °C bajo Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 1 h y luego se agregó una solución de (6R,7S)-2-ciano-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (720 mg, 2,61 mmol) en THF (2 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Al completarse la reacción, la solución se acidificó con 1 *N* HCl y se extrajo con DCM. Los orgánicos luego se separaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en flash (CH_3OH/DCM=0-5%) para dar (6R,7S)-2-[7-[2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 59% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 587,0 (M+H).

[000663] Etapa I: Preparación de (6R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c] piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (6R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-yl]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 3,07 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió piridina (3,30 ml, 30,7 mmol) y anhidro trifluorometanosulfónico (1,00, 6,14 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en flash (EtOAc/Éter de petróleo= 0 a 30%) para dar (6R,7S)-2-[7-[2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi) tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (958 mg, 35% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 719,2 (M+H).

[000664] Etapa J: Preparación de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-6-[(6R,7S)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a] pirazin-2-il] tieno[3,2-c] piridin-4-il] trifluorometanosulfonato: Una solución de (6R,7S)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi) tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (200 mg, 0,278 mmol) en TFA (1,10 ml, 14,1 mmol) y DCM (4 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró y al residuo se añadió agua. La

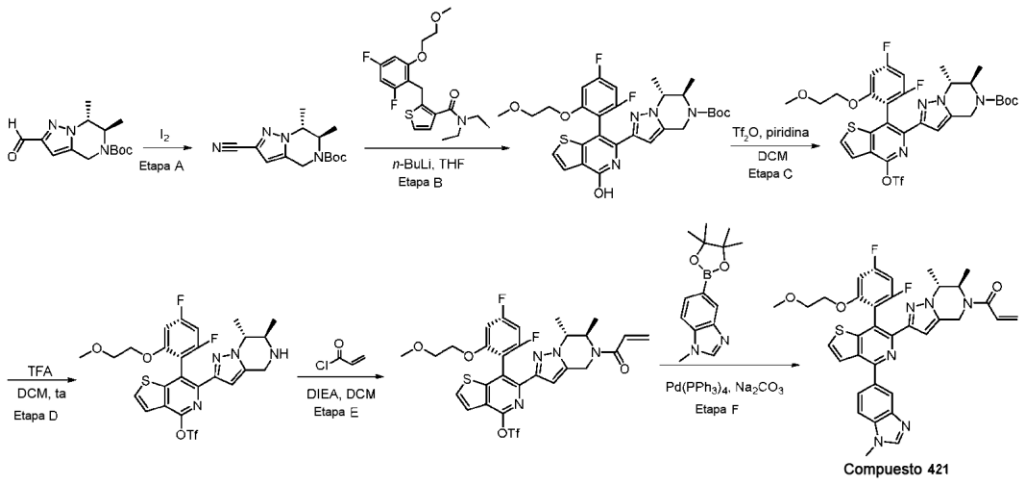
solución se basificó con solución de $NaHCO_3$ a pH 8. La capa acuosa se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R,7S)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il] tieno[3,2-c] piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (157 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 618,9 (M+H).

[000665] Etapa K: Preparación de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-6-[(6R,7S)-6,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato: A una solución de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R,7S)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (157 mg, 0,254 mmol) en DCM (8 ml) se agregaron DIEA (0,071 ml, 0,51 mmol) y cloruro de acriloílo (0,031 ml, 0,381 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en flash (EtOAc/Éter de petróleo= 0 a 70%) para dar [7-[2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R,7S)-6,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (172 mg, 81% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 672,8 (M+H).

[000666] Etapa L: Preparación de 1-((6R,7S)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 419**) y 1-(6R,7S)-2-(S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazin-5(4H)-il) prop-2-en-1-ona (**Compuesto 420**): Una mezcla de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6R,7S)-6,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (87 mg, 0,13 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (43 mg, 0,17 mmol), Na_2CO_3 (41 mg, 0,39 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (15 mg, 0,013 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) a 100 °C bajo N_2 durante 1 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con MeOH al 4 % en DCM para dar el producto crudo, que se purificó aún más por SFC quiral (columna: CHIRALPAK AD-H 250 mm x 20 mm, 5 µm, fase móvil: IPA al 40 % (con NH_4OH al 0,2 %): CO_2 al 60 %, gradiente: 40 g/min) para proporcionar 1-((6R,7S)-2-((R)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-

il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 419**, Pico 1, 18 mg, rendimiento del 21 %) y 1-(6R,7S)-2-(S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 420**, Pico 2, 19 mg, rendimiento del 23 %). **Compuesto 419**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 – 8,22 (m, 2H), 8,02 – 7,96 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,29 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,16 (t, J = 37,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 63,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,17 (m, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 4H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 10,5 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 655,1 (M+H). **Compuesto 420**: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,16 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 55,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 55,8 Hz, 1H), 4,40 – 4,06 (m, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 4H), 3,32 (dd, J = 10,6, 5,8 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 20,2 Hz, 3H). LCMS ESI (+) m/z 655,1 (M+H).

Ejemplo sintético 36: Síntesis de 1-((6*R*,7*R*)-2-((*S*)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil -1*H*-benzo [d]imidazol -5-il) tieno [3,2-*c*] piridin-6-il) -6,7-dimetil -6,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 421**)



[000667] Etapa A: Preparación de (6R,7R)-2-ciano-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (6R,7R)-2-formil-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (700 mg, 2,51 mmol), I_2 (1,91 g, 7,52 mmol) e hidróxido de amonio (3,51 g, 25,1 mmol) en THF (30 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Al completarse la reacción, la mezcla se inactivó con Na_2SO_3 acuoso y se extrajo con

EtOAc. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 20%) para dar (6R,7R)-2-ciano-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a] pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (520 mg, rendimiento del 68%) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 277,1 (M+H).

[000668] Etapa B: Preparación de (6R,7R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución agitada de 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietiltiofeno-3-carboxamida (683 mg, 1,78 mmol) en THF (6 ml) se añadió n-BuLi (2,5 M en hexanos, 0,710 ml, 1,78 mmol) -60 °C bajo Ar. La mezcla se agitó a -60 °C durante 30 min y luego se agregó una solución de (6R,7R-2-ciano-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 1,48 mmol) en THF (1 ml) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante 3 h. Al completarse la reacción, la solución se acidificó con 1 *N* HCl y se extrajo con EtOAc. Los orgánicos luego se separaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía en flash (CH_3OH/DCM=0-5%) para dar (6R,7R)-2-[7-[2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (310 mg, 32% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 587,0 (M+H).

[000669] Etapa C: Preparación de (6R,7R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (6R,7R)-2-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-4-hidroxi-tieno[3,2-c]piridin-6-yl]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (300 mg, 0,511 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió piridina (0,410 ml, 5,11 mmol) y anhidro trifluorometanosulfónico (0,170, 1,02 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h y luego se repartió entre DCM y agua. La capa acuosa se acidificó con solución de ácido cítrico y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua y salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en flash (EtOAc/hexanos= 1/8) para dar el diastereómero deseado (6R,7R)-2-((S)-7-(2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (110 mg, 35% de rendimiento) como un sólido amarilla pálido. LCMS ESI (+) m/z 719,2 (M+H).

[000670] Etapa D: Preparación de trifluorometanosulfonato de (S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-

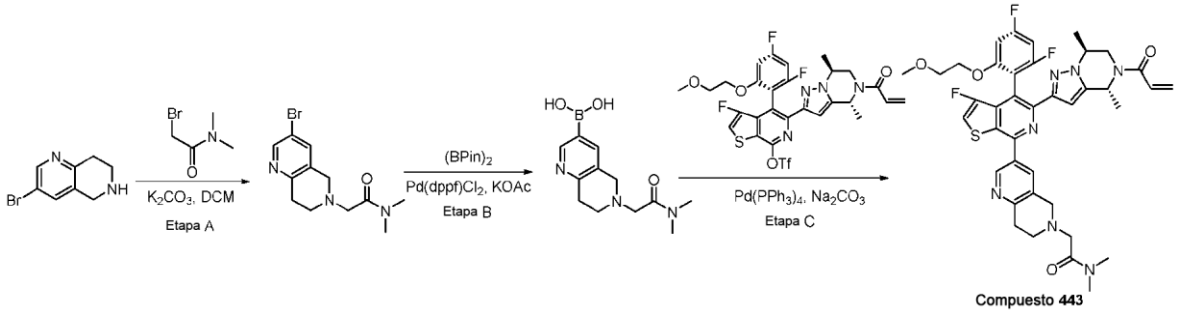
metoxietoxi)fenil)-6-((6R,7R)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)tieno[3,2-c]piridin-4-il: Una solución de (6R,7R)-2-((S)-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi) tieno [3,2-c] piridin-6-il]-6,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (130 mg, 0,181 mmol) en TFA (0,710 ml, 9,17 mmol) y DCM (4 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La reacción se concentró y al residuo se añadió agua. La solución se basificó con solución de $NaHCO_3$ a pH 8. La capa acuosa se extrajo con DCM y se concentró para proporcionar *(S)*-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6*R*,7*R*)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il] tieno[3,2-*c*] piridina-4-il] trifluorometanosulfonato (90 mg, 76 % de rendimiento) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 619,2 (M+H).

[000671] Etapa E: Preparación de (S)-6-((6R,7R)-5-acriloil-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo [1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridina-4-il trifluorometanosulfonato: A una solución de *(S)*-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6*R*,7*R*)-6,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il] tieno [3,2-*c*] piridina-4-il] trifluorometanosulfonato (100 mg, 0,162 mmol) en DCM (8 ml) se agregaron DIEA (0,045 ml, 0,32 mmol) y cloruro de acriloílo (0,020 ml, 0,24 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en flash (EtOAc/hexanos= 0 a 70%) para dar trifluorometanosulfonato de *(S)* -[7-[2,4- difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6*R*,7*R*)-6,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-*a*]pirazin-2-il]tieno[3,2-*c*]piridin-4-il] (85 mg, 74% de rendimiento) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 672,7 (M+H).

[000672] Etapa F: Preparación de 1-((6R,7R)-2-((S)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-6,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 421**): Una mezcla de [7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-6-[(6*R*,7*R*)-6,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro -4H-pirazolo [1,5-*a*] pirazin-2-il] tieno [3,2-*c*] piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (40 mg, 0,060 mmol), 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzimidazol (20 mg, 0,077 mmol), Na_2CO_3 (19 mg, 0,18 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (6,9 mg, 0,0060 mmol) se agitaron en 1,4-dioxano (6 ml) y agua (1 ml) a 100 °C bajo N_2 durante 1 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con 0-10% de MeOH en DCM para dar 1-((6*R*,7*R*)-2-

((*S*)-7-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-4-(1-metil -1*H*-benzo [d]imidazol -5-il) tieno [3,2-*c*] piridin-6-il) -6,7-dimetil -6,7-dihidropirazolo [1,5-*a*]pirazin-5(4*H*)-il)prop-2-en-1-ona (23 mg, rendimiento del 59%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 – 8,22 (m, 2H), 8,01 (dd, *J* = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 3H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,70 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,25(m, 2H), 5,84 (dd, *J* = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,39 – 4,98 (m, 2H), 4,72 – 4,55 (m, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 4H), 3,47 (t, *J* = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35 – 1,28 (m, 3H), 1,26 – 1,14 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 655,3 (M+H).

Ejemplo Sintético 37: Síntesis de 2-(3-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida (**Compuesto 443**)



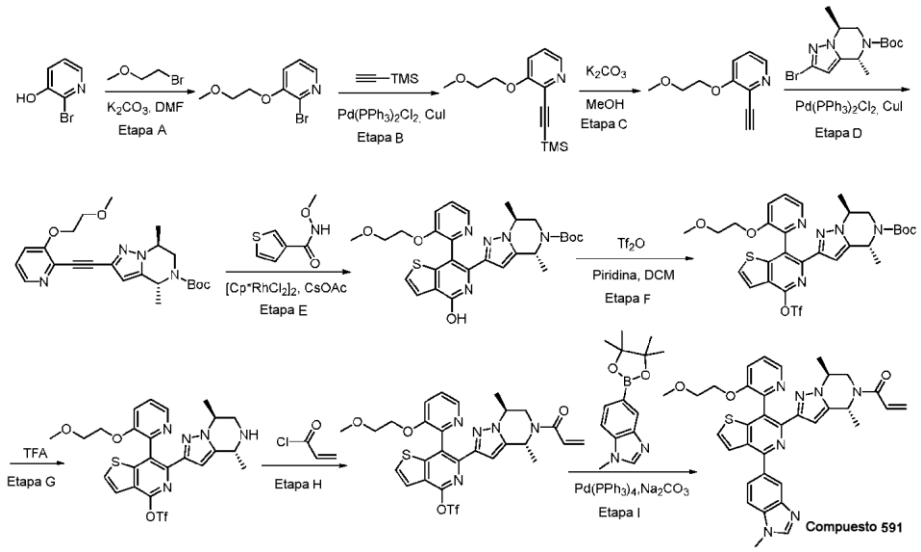
[000673] Etapa A: Preparación de 2-(3-bromo-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-N,N-dimetil-acetamida: Una solución de 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (32 mg, 0,15 mmol), 2-bromo-N,N-dimetil-acetamida (25 mg, 0,15 mmol) y carbonato de potasio (62 mg, 0,45 mmol) en DMF (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se diluyó la mezcla con agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 ml), se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (MeOH/DCM = 1/20) para dar 2-(3-bromo-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-N,N-dimetil-acetamida (14 mg, rendimiento del 31 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 298,0 (M+H).

[000674] Etapa B: Preparación de ácido [6-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico: Una suspensión de 2-(3-bromo-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il)-N,N-dimetil-acetamida (14 mg, 0,047 mmol), bis(pinacolato)diboro (15 mg, 0,061 mmol), complejo de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenodicloropaladio(ii) diclorometano (3,4 mg, 0,0047 mmol) y acetato de potasio (9,2 mg, 0,094 mmol) en 1,4-dioxano (1,5 ml) se agitó durante 2 h a 95 °C bajo atmósfera de N_2. La mezcla se concentró hasta la sequedad. El residuo se diluyó con

EtOAc (10 ml) y se filtró. El filtrado se concentró y el residuo se purificó por HPLC preparativa para obtener ácido [6-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico (10 mg, rendimiento del 81%). LCMS ESI (+) m/z 264,1 (M+H).

[000675] Etapa C: Preparación de 2-(3-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il)-7,8-dihidro-1,6-naftiridin-6(5H)-il)-N,N-dimetilacetamida: Una suspensión de [4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-[(4R,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-7-il] trifluorometanosulfonato (14 mg, 0,020 mmol), ácido [6-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-3-il]borónico (6,9 mg, 0,026 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0) (2,3 mg, 0,0020 mmol) y carbonato de sodio (4,3 mg, 0,040 mmol) en 1,4-Dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 100 °C durante 2 h bajo atmósfera de N_2. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-HPLC para dar 2-[3-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5-[(4R,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-7-il]-7,8-dihidro-5H-1,6-naftiridin-6-il]-N,N-dimetil-acetamida (6,6 mg, 42% de rendimiento) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,61 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,52 – 4,40 (m, 3H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 1,52 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 760,2 (M+H).

Ejemplo sintético 38: Síntesis de 1-[(4R,7S)-2-[7-[3-(2-metoxietoxi)2-piridil]-4-(1-metilbenzimidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 591**)



[000676] Etapa A: Preparación de 2-bromo-3-(2-metoxietoxi)piridina: A una solución de 2-bromo-3-piridinol (2,00 g, 11,5 mmol) y 1-bromo-2-metoxi-etano (3,20 g, 23,0 mmol) en DMF (20 ml) se añadió K_2CO_3 (4,76 g, 34,5 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 16 h. La mezcla se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (20 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 0-10%) para dar 2-bromo-3-(2-metoxietoxi)piridina (2,50 g, rendimiento del 94%) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 232,0 (M+H).

[000677] Etapa B: Preparación de 2-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etinil-trimetil-silano: A una mezcla de 2-bromo-3-(2-metoxietoxi)piridina (2,50 g, 10,8 mmol) en 1,4-dioxano (50 ml) se le añadió TEA (7,50 ml, 53,9 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (756 mg, 1,08 mmol), CuI (205 mg, 1,08 mmol) y trimetilsililacetileno (3,00 ml, 21,5 mmol). La mezcla se agitó a 70 °C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla resultante se concentró bajo presión reducida. El crudo se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 250,1 (M+H).

[000678] Etapa C: Preparación de 2-etinil-3-(2-metoxietoxi)piridina: A una solución agitada de 2-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etinil-trimetil-silano (2,50 g, 10,0 mmol) en metanol (30 ml) se añadió K_2CO_3 (2,77 g, 20,0 mmol). La reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se inactivó mediante agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). La fase orgánica se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc: éter de petróleo = 0 - 10%) para dar 2-etinil-3-(2-metoxietoxi)piridina (1,20 g, rendimiento del 61%) como un aceite marrón. LCMS ESI (+) m/z 178,1 (M+H).

[000679] Etapa D: Preparación de (4R,7S)-2-[2-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato: Una mezcla de (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 3,03 mmol), 2-etinil-3-(2-metoxietoxi)piridina de terc-butilo (805 mg, 4,54 mmol), $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (213 mg, 0,303 mmol), CuI (115 mg, 0,606 mmol) y TEA (1,30 ml, 9,08 mmol) en DMF (75 ml) se agitó a 85 °C bajo Ar durante 10 h. Al completarse la reacción, la mezcla se diluyó con H_2O. La capa acuosa se separó y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre $MgSO_4$ y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 20%) para dar (4R,7S)-2-[2-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (350 mg, rendimiento del 14%). LCMS ESI (+) m/z 427,0 (M+H).

[000680] Etapa E: Preparación del producto (4R,7S)-2-[4-hidroxi-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4R,7S)-2-[2-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,821 mmol), N-metoxitiofeno-3-carboxamida (155 mg, 0,985 mmol), acetato de cesio (315 mg, 1,64 mmol) y El dímero de dicloro(pentametilciclopentadienil) rodio(III) (51 mg, 0,082 mmol) en metanol (60 ml) se agitó a 60 °C bajo Ar durante 12 h. Al completarse la reacción, la mezcla concentró, se diluyó con H_2O y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (MeOH/DCM = 0 a 10%) para dar (4R,7S)-2-[4-hidroxi-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg, rendimiento del 12%) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 552,2 (M+H).

[000681] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-[7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi) tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: Una solución de (4R,7S)-2-[4-hidroxi-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-6-yl]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 0,11 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió piridina (0,12 ml, 1,1 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (0,037 ml, 0,22 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La mezcla se diluyó con DCM, se lavó con solución de ácido cítrico y

salmuera, se secó y se concentró. El producto crudo se purificó por cromatografía en flash (EtOAc/Éter de petróleo= 0 a 30%) para dar (4R,7S)-2-[7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 48% de rendimiento) como un aceite marrón. LCMS ESI (+) m/z 684,2 (M+H).

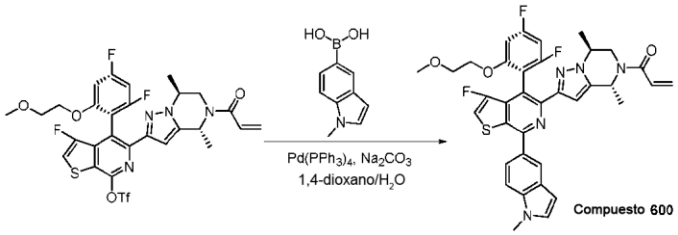
[000682] Etapa G: Preparación de [6-[(4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato: Una solución de (4R,7S)-2-[7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]-4-(trifluorometilsulfoniloxi)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo(40 mg, 0,058 mmol) en TFA (0,23 ml) y DCM (5 ml) se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se concentró y se absorbió en agua. El pH se ajustó a 8 con solución saturada de $NaHCO_3$. La capa acuosa se extrajo con DCM, se lavó con agua y salmuera, se secó y se concentró para proporcionar [6-[(4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (35 mg, crudo) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 584,1 (M+H).

[000683] Etapa H: Preparación de [6-[(4R,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato: A una solución de [6-[(4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] trifluorometanosulfonato (35 mg, 0,060 mmol) en DCM (4 ml) se le añadió DIEA (0,021 ml, 0,12 mmol) y cloruro de acriloilo (0,0073 ml, 0,090 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 1 h. La solución se diluyó con agua y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. El producto crudo se purificó por cromatografía flash sobre gel de sílice (EtOAc/éter de petróleo = 0-70%) para dar trifluorometanosulfonato de [6-[(4R,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] (35 mg, rendimiento del 82%). LCMS ESI (+) m/z 638,1 (M+H).

[000684] Paso I: Preparación de 1-[(4R,7S)-2-[7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]-4-(1-metilbencimidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: Una mezcla de 1-metil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (11 mg, 0,041 mmol), Se agitó trifluorometanosulfonato de [6-[(4R,7S)-4,7-

dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]tieno[3,2-c]piridin-4-il] (20 mg, 0,031 mmol), Na_2CO_3 (10 mg, 0,094 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (3,6 mg, 0,0031 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) a 100 °C durante 1 h bajo N_2. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. Luego, el residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice eluyendo con DCM: MeOH = 0~10% para dar el producto crudo, que se purificó aún más por HPLC preparativa para dar 1-[(4R,7S)-2-[7-[3-(2-metoxietoxi)-2-piridil]-4-(1-metilbencimidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (4,7 mg, rendimiento del 24%) como un sólido blanco,1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 8,01 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, *J* = 24,5, 8,3 Hz, 3H), 7,55 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,02 – 6,73 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,86 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 5,81 – 5,46 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,96 – 3,72 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (t, *J* = 4,6 Hz, 1H), 3,12 (d, *J* = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (d, *J* = 23,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 620,0 (M+H).

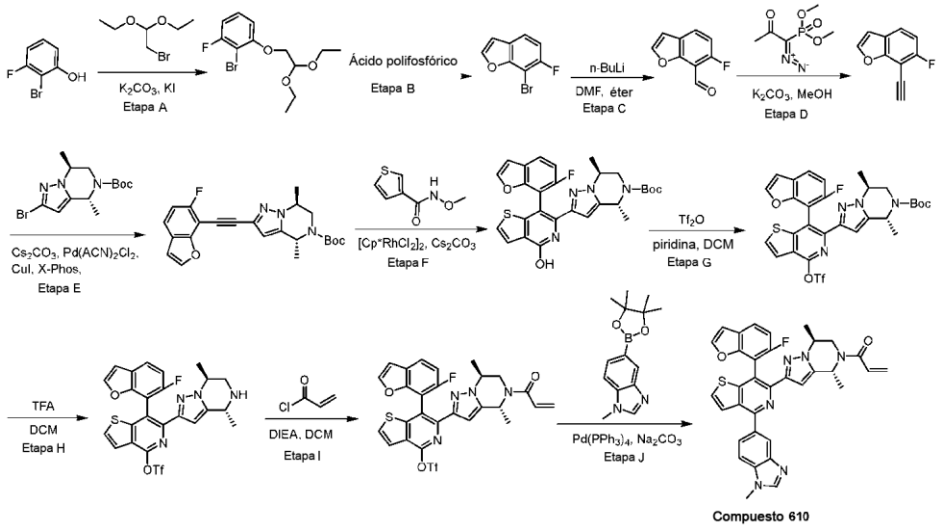
Ejemplo sintético 39: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 600**)



[000685] A una solución de 5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il Se añadieron trifluorometanosulfonato (25 mg, 0,036 mmol) en 1,4-dioxano (5 ml) y agua (0,5 ml), ácido (1-metilindol-5-il)borónico (9,5 mg, 0,054 mmol), carbonato de sodio (7,7 mg, 0,072 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio(0) (4,2 mg, 0,0036 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona

(11 mg, rendimiento del 41 %) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,80 (m, 3H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 6H). LCMS ESI (+) m/z 672,3 (M+H).

Ejemplo sintético 40: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-(7-(6-fluorobenzofuran-7-il)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 610)**



[000686] Etapa A: Preparación de 2-bromo-1-(2,2-dietoxietoxi)-3-fluorobenceno: Una mezcla de 2-bromo-3-fluorofenol (3,00 g, 15,7 mmol), 2-bromo-1,1-dietoxietano (6,19 g, 31,4 mmol), KI (2,61 g, 15,7 mmol) y K_2CO_3 (3,25 g, 23,6 mmol) en DMF(20 ml) se agitó a 145 ° C durante 4 h. Al completarse la reacción, la mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 20%) para dar 2-bromo-1-(2,2-dietoxietoxi)-3-fluorobenceno (4,00 g, rendimiento del 58%) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 329,0 (M+Na).

[000687] Etapa B: Preparación de 7-bromo-6-fluoro-benzofurano: Una mezcla de 2-bromo-1-(2,2-dietoxietoxi)-3-fluoro-benceno (4,00 g, 13,0 mmol) y ácido polifosfórico (1,97 g, 14,3 mmol) en tolueno (10 ml) se agitó a 90 °C durante 2 h. Una vez finalizada la reacción, las capas orgánicas se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 1%) para dar 7-bromo-6-fluoro-benzofurano (2,40

g, rendimiento del 86%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J* = 8,4, 4,8 Hz, 1H), 7,08 (t, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,83 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H).

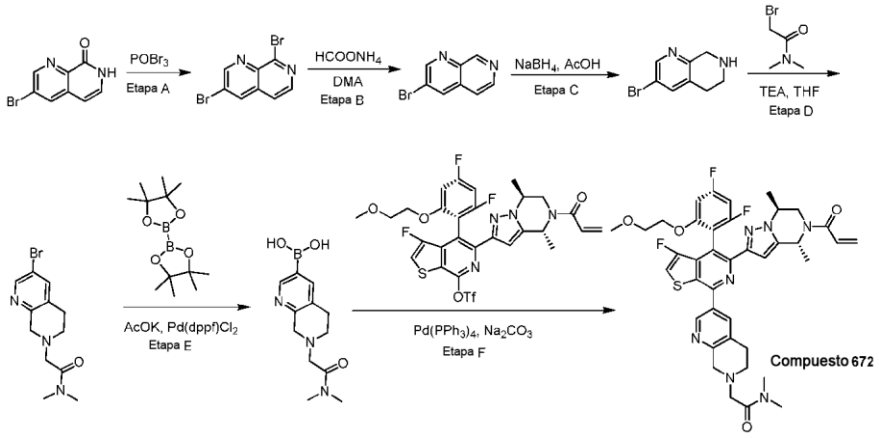
[000688] Etapa C: Preparación de 6-fluorobenzofuran-7-carbaldehído: A una solución en agitación de 7-bromo-6-fluorobenzofurano (1,00 g, 4,65 mmol) en éter (10 ml) se añadió *n*-BuLi (2,5 M en hexanos, 4,70 ml, 11,6 mmol) gota a gota a - 60 °C. La mezcla se agitó a - 60 °C durante 0,5 h. Se añadió DMF (1,02 g, 14,0 mmol) y la mezcla se agitó a - 60 °C durante 0,5 h. Al completarse la reacción, la mezcla se inactivó con NH_4Cl acuoso y se extrajo con EtOAc. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 5%) para dar 6-fluorobenzofuran-7-carbaldehído (0,400 g, rendimiento del 47%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,57 (s, 1H), 7,84 – 7,76 (m, 2H), 7,12 (dd, *J* = 10,8, 8,6 Hz, 1H), 6,82 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H).

[000689] Etapa D: Preparación de 7-etinil-6-fluorobenzofurano: Una mezcla de 6-fluorobenzofuran-7-carbaldehído (400 mg, 2,44 mmol), 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (562 mg, 2,92 mmol) y K_2CO_3 (673 mg, 4,87 mmol) en metanol (15 ml) se agitó a 25 °C durante 16 h. Una vez finalizada la reacción, la mezcla de reacción se repartió entre EtOAc y agua. La capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (EtOAc/éter de petróleo = 0 a 1%) para dar 7-etinil-6-fluorbenzofurano (300 mg, rendimiento del 69%) como un aceite incoloro. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7,69 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 7,53 (dd, *J* = 8,6, 5,0 Hz, 1H), 7,05 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H), 6,78 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 1H).

[000690] Etapa E a Etapa J: Preparación de 1-((4R,7S)-2-(7-(6-fluorobenzofuran-7-il)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 37 Paso D a Paso I, sustituyendo 7-etinil-6-fluorobenzofurano por 2-etinil-3-(2-metoxietoxi)piridina en la Etapa D. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM = 0 a 4 %) para proporcionar 1-((4R,7S)-2-(7-(6-fluorobenzofuran-7-il)-4-(1-metil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, *J* = 12,2 Hz, 2H), 7,92 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,16 – 7,00 (m, 1H), 6,86 – 6,62 (m, 2H), 6,22 – 5,99 (m, 2H), 5,70 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 5,58 – 5,19 (m, 1H), 4,61 – 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 – 3,24 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,97 (d, *J* = 59,0 Hz, 3H). LCMS ESI (+)

m/z 603,0 (M+H).

Ejemplo sintético 41: Síntesis de 2-(3-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il)-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6H)-il)-N,N-dimetilacetamida (**Compuesto 672)**



[000691] Etapa A: Preparación de 3,8-dibromo-1,7-naftiridina: Una mezcla de $POBr_3$ (5,11 g, 17,8 mmol) y 3-bromo-7*H*-1,7-naftiridin-8-ona (4,00 g, 17,8 mmol) se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar, la mezcla se extinguió con solución acuosa de Na_2CO_3 y se extrajo con DCM (50 mlx3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos = 0-20%) para dar 3,8-dibromo-1,7-naftiridina (3,00 g, rendimiento del 59%) como un sólido amarillo pálido. LCMS ESI (+) m/z 286,9, 288,9, 291,0 (M+H).

[000692] Etapa B: Preparación de 3-bromo-1,7-naftiridina: Una mezcla de 3,8-dibromo-1,7-naftiridina (3,00 g, 10,4 mmol), formato de amoníaco (986 mg, 15,6 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (1,20 g, 1,04 mmol) y DMA (10 ml) se agitó a 80 °C bajo N_2 durante 7 h. La reacción se concentró hasta la sequedad y el residuo se purificó por cromatografía columna de flash (EtOAc/hexanos = 0-20%) para dar 3-bromo-1,7-naftiridina (1,10 g, rendimiento del 51%) como un sólido amarillo pálido. LCMS ESI (+) m/z 208,8, 210,8 (M+H).

[000693] Etapa C: Preparación de 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina: A una mezcla de 3-bromo-1,7-naftiridina (1,10 g, 5,26 mmol) en AcOH (8 ml) se añadió $NaBH_4$ (796 mg, 21,0 mmol) en porciones a 25 °C y la mezcla se agitó a 25 °C durante 4 h. La mezcla se extinguió con Na_2CO_3 acuoso y se extrajo con DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (40 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía flash (EtOAc/hexanos = 0-20%) para dar 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-

naftiridina (550 mg, rendimiento del 49%) como un sólido amarillo pálido. LCMS ESI (+) m/z 213,1, 215,1 (M+H).

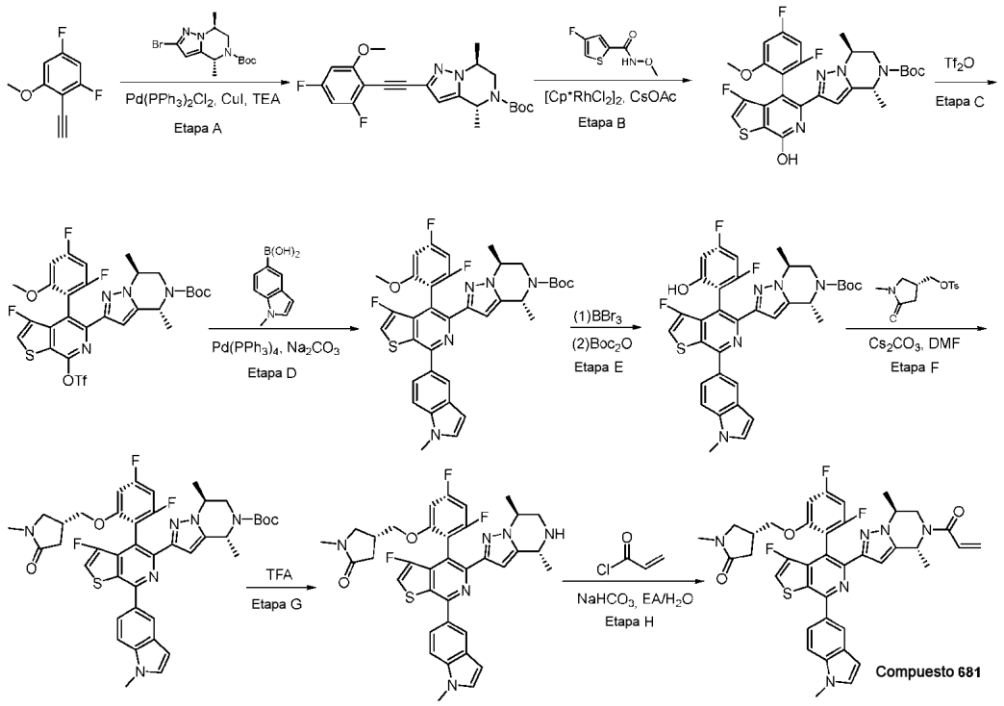
[000694] Etapa D: Preparación de 2-(3-bromo-6,8-dihidro-5*H*-1,7-naftiridin-7-il)-*N,N*-dimetil-acetamida: Una mezcla de 2-bromo-*N,N*-dimetil-acetamida (280 mg, 1,69 mmol), 3-bromo-5,6,7,8-tetrahidro-1,7-naftiridina (300 mg, 1,41 mmol), TEA (0,590 ml, 4,22 mmol) y THF (15 ml) se agitó a 25 °C durante la noche. La reacción se concentró a sequedad y luego el crudo se purificó por cromatografía en columna flash eluyendo con MeOH al 3% en DCM para proporcionar 2-(3-bromo-6,8-dihidro-*5H*-1,7-naftiridin-7-il)-*N,N*-dimetil-acetamida (280 mg, rendimiento del 67%) como un aceite incoloro. LCMS ESI (+) m/z 298,0, 300,0 (M+H).

[000695] Etapa E: Preparación de ácido [7-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-6,8-dihidro-5*H*-1,7-naftiridin-3-il]borónico: A una solución de 2-(3-bromo-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-7-il)-N,N-dimetil-acetamida (350 mg, 1,17 mmol) y bis(pinacolato)diboro (358 mg, 1,41 mmol) en 1,4-dioxano (6 ml) se añadieron Pd(dppf)Cl_2 (86 mg, 0,12 mmol) y KOAC (346 mg, 3,52 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 3 h bajo Ar. La reacción se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar ácido [7-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-6,8-dihidro-5H-1,7-naftiridin-3-il]borónico (330 mg, rendimiento del 107 %) como una sal de trifluoroacetato. LCMS ESI (+) m/z 264,0 (M+H).

[000696] Etapa F: Preparación de [3-[7-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-4- (1-metilindazol-5-il)tieno[3,2-c]piridin-6-il]-1-biciclo[1,1,1]pentanil]metanol: Una mezcla de ácido [7-[2-(dimetilamino)-2-oxo-etil]-6,8-dihidro-5*H*-1,7-naftiridin-3-il] borónico (20 mg, 0,075 mmol), trifluorometanosulfonato de (R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-ilo (40 mg, 0,058 mmol), Na_2CO_3 (18 mg, 0,17 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paladio (6,7 mg, 0,0058 mmol) en 1,4-dioxano (3 ml) y agua (0,3 ml) se agitó a 100 °C durante 1 h bajo N_2. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida eluyendo con 0-10% de MeOH/DCM para dar 2-(3-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-7-il)-5,8-dihidro-1,7-naftiridin-7(6H)-il)-N,N-dimetilacetamida (15 mg, rendimiento del 30%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,60 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (t, *J* = 12,4 Hz, 2H), 6,62 (dd, *J* = 10,1, 8,3 Hz, 1H), 6,34

(d, *J* = 16,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (d, *J* = 11,5 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 87,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,39 – 4,17 (m, 1H), 4,09 (t, *J* = 4,9 Hz, 1H), 4,03 (d, *J* = 4,5 Hz, 1H), 3,79 (d, *J* = 16,8 Hz, 3H), 3,46 (t, *J* = 4,6 Hz, 4H), 3,10 – 3,05 (m, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 760,1 (M+H).

Ejemplo sintético 42: Síntesis de (R)-4-((2-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (**Compuesto 681**)



[000697] Etapa A: Preparación de (4R,6R)-2-[2-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)etinil]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de A 2-etinil-1,5-difluoro-3-metoxi-benceno (4,50 g, 26,8 mmol) en DMF (30 ml) se le añadieron (4R,6R)-2-bromo-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (8,84 g, 26,8 mmol), $Pd(PPh_3)Cl_2$ (0,940 g, 1,34 mmol), CuI (255 mg, 1,34 mmol) y trietilamina (11,0 ml, 80,3 mmol). La mezcla se agitó a 85 °C durante 10 h bajo Ar. La mezcla se vertió en H_2O (150 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 150 ml). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (300 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentró, el residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc=10:1-5:1) para dar (4R,6R)-2-[2-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)etinil]-4,6-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (4,00 g, rendimiento del 36%). LCMS ESI (+) m/z 418,2 (M+H).

[000698] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-(4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (4R,7S)-2-[2-(2,4-difluoro-6-metoxi-fenil)etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (970 mg, 2,32 mmol) y 4-fluoro-N-metoxi-tiofeno-2-carboxamida (448 mg, 2,56 mmol) en metanol (15 ml) se le añadió CsOAc (892 mg, 4,65 mmol) y $[Cp^*RhCl_2]_2$ (36 mg, 0,058 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó mediante cromatografía en columna (éter de petróleo: EtOAc = 3:1-1:2) para obtener (4R,7S)-2-(4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (698 mg, rendimiento del 54 %).

[000699] Etapa C: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (4R,7S)-2-(4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (698 mg, 1,25 mmol) y piridina (1,00 ml, 12,5 mmol) en DCM (15 ml) enfriado a 0 °C se añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,420 ml, 2,49 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con DCM (15 ml), se lavó con agua (20 ml) y solución de salmuera saturada (20 ml), se secó y se concentró. El crudo se purificó mediante cromatografía de columna (éter de petróleo:EtOAc=10:1) para dar terc-butil (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-metoxietoxifenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (320 mg, 37% de rendimiento) como el diastereómero más polar.

[000700] Etapa D: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (160 mg, 0,231 mmol), Se agitó ácido (1-metilindol-5-il)borónico (53 mg, 0,30 mmol), carbonato de sodio (49 mg, 0,46 mmol) y $Pd(PPh_3)_4$ (27 mg, 0,023 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) a 100 °C durante 1 hora. La mezcla se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-

5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (118 mg, 76% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 674,4 (M+H).

[000701] Etapa E: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-metoxifenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (118 mg, 0,174 mmol) se disolvió en BBr_3 (2 N en DCM, 4 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 2 horas. La mezcla se vertió en $NaHCO_3$ saturado acuoso (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los orgánicos combinados se lavaron con salmuera antes de concentrarse hasta la sequedad. El crudo se disolvió en THF (5 ml) y agua (5 ml), y luego se agregaron $NaHCO_3$ (44 mg, 0,52 mmol) y dicarbonato de di-terc-butilo (76 mg, 0,35 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 horas. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml x 3). Los orgánicos se lavaron con solución de salmuera saturada (15 ml), se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron. El residuo se purificó mediante Prep-TLC (éter de petróleo:EtOAc=1:1) para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (60 mg, 36% de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 660,3 (M+H).

[000702] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((R)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,046 mmol) en DMF (2 ml) se le añadieron carbonato de cesio (25 mg, 0,077 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de [(3R)-1-metil-5-oxo-pirrolidin-3-il]metilo (19 mg, 0,068 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 16 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (5 ml) y se lavó con solución de salmuera saturada (15 ml x 2). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El crudo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((R)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (26 mg, rendimiento del 74 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 771,5 (M+H).

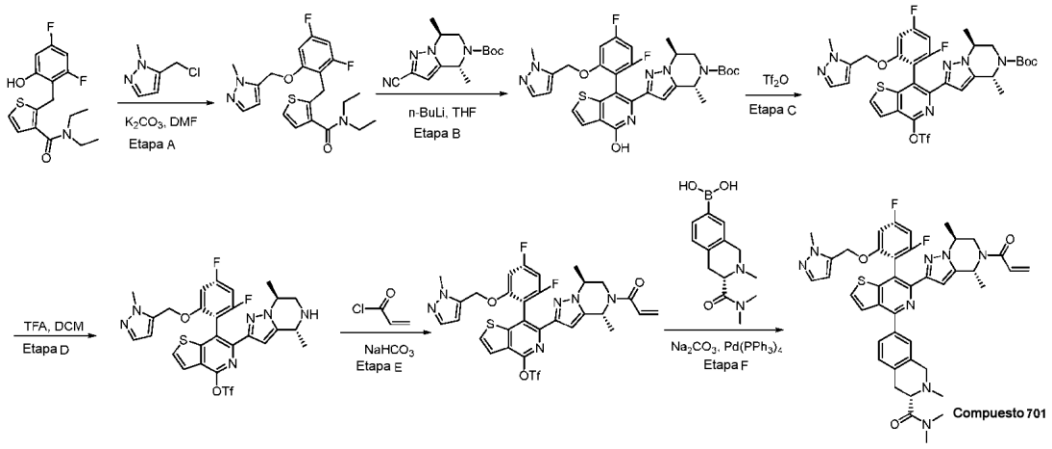
[000703] Etapa G: Preparación de (R)-4-((2-((R)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-

tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona: A una solución de terc-butil A (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((R)-1-metil-5-oxopirrolidin-3-il)metoxi)fenil)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (26 mg, 0,034 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml, 13,0 mmol) gota a gota bajo Ar. La mezcla se agitó a ta durante 30 mins. La mezcla se concentró a sequedad para obtener (R)-4-((2-((R)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona crudo (35 mg, rendimiento del 100 %), que se utilizó en el siguiente paso sin purificación adicional.

[000704] Etapa H: Preparación de (R)-4-((2-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona: A una solución de (R)-4-((2-((R)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(1-metil-1H-indol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)-1-metilpirrolidin-2-ona (35 mg, 0,034 mmol) en acetato de etilo (3 ml) y agua (3 ml) se agregó $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió gota a gota cloruro de acriloílo (0,0051 ml, 0,063 mmol) en DCM (0,2 ml). La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y se lavó con agua (2 x 10 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar (4R)-4-[[2-[5-[(4R,7S)-4,7-dimetil-5-prop-2-enoil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-fluoro-7-(1-metilindol-5-il)tieno[2,3-c]piridin-4-il]-3,5-difluoro-fenoxi]metil]-1-metil-pirrolidin-2-ona (7,5 mg, rendimiento del 20 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 – 8,35 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 6,63 – 6,53 (m, 2H), 6,36 – 6,17 (m, 2H), 5,87 – 5,81 (m, 1H), 5,77 – 5,48 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m, 0,5H), 4,03 – 3,82 (m, 5,5H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (dd, J = 17,2, 9,6 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 17,1, 5,6 Hz, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 3H), 1,31 – 1,20 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 725,2 (M+H).

Ejemplo sintético 43: Síntesis de (S)-7-((S)-6-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-((1-metil-1H-pirazol-5-

il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida (**Compuesto 701**)

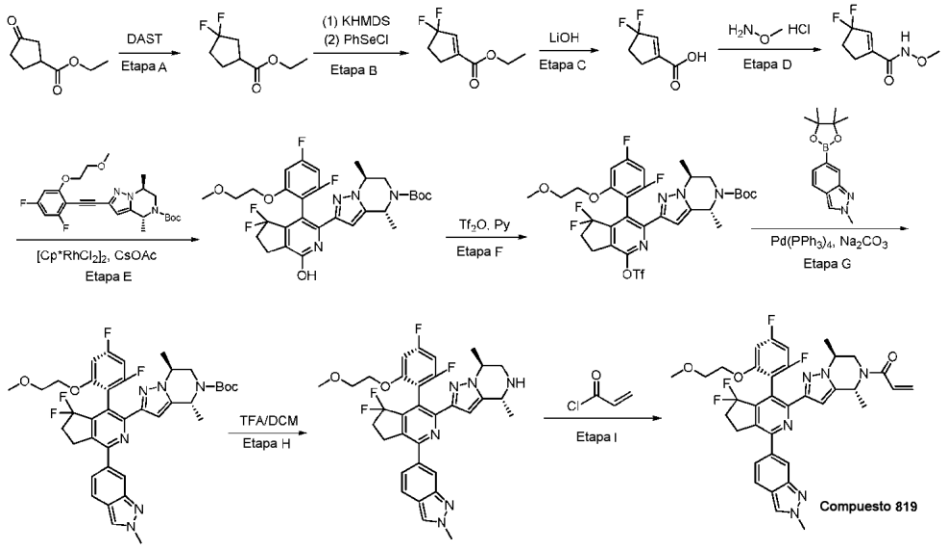


[000705] Etapa A: Preparación de 2-[[2,4-difluoro-6-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida: A una solución de 2-[(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (500 mg, 1,54 mmol) y carbonato de potasio (0,640 g, 4,61 mmol) en DMF (10 ml) se añadió clorhidrato de 5-(clorometil)-1-metil-pirazol (334 mg, 2,00 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante la noche. Luego la reacción se inactivó con agua (80 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna de flash eluyendo con EtOAc al 15% en hexanos. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al *vacío* para proporcionar 2-[[2,4-difluoro-6-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida (600 mg, rendimiento del 93 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 420,1 (M+H).

[000706] Etapa B a Etapa F: Preparación de (S)-7-((S)-6-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida: El compuesto del título se preparó como se describe en el Ejemplo sintético 8 Paso G a Paso K, sustituyendo 2-[[2,4-difluoro-6-[(2-metilpirazol-3-il)metoxi]fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida por 2-[[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]metil]-N,N-dietil-tiofeno-3-carboxamida en el Paso G, y sustituyendo el ácido (S)-(3-(dimetilcarbamoil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-il)borónico por ácido (1-metilindazol-5-il)borónico en el Paso I. El crudo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (MeOH/DCM = 0 a 5 %) para

obtener un producto crudo que se purificó aún más mediante HPLC preparativa para dar (S)-7-((S)-6-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(2,4-difluoro-6-((1-metil-1H-pirazol-5-il)metoxi)fenil)tieno[3,2-c]piridin-4-il)-N,N,2-trimetil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxamida (21 mg, rendimiento del 65 %) como sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, *J* = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, *J* = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 10,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 1H), 6,35 (d, *J* = 16,4 Hz, 1H), 6,28 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,87 (d, *J* = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, *J* = 94,2 Hz, 1H), 5,28 – 5,10 (m, 2H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,81 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 4,64 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,14 (m, 2H), 3,99 – 3,74 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 777,4 (M+H).

Ejemplo sintético 44: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 819**)



[000707] Etapa A: Preparación de 3,3-difluorociclopentanocarboxilato de etilo: A una solución de 3-oxociclopentanocarboxilato de etilo (5,00 g, 32,0 mmol) en DCM (50 ml) se añadió DAST (20,6 g, 128 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 45 °C durante 60 h. La mezcla de reacción se extinguió con una solución acuosa saturada de $NaHCO_3$ (100 ml). La fase acuosa se extrajo con DCM (50 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4, se filtraron y se concentraron al vacío (20 °C). El residuo se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo al 100 % a éter de

petróleo:DCM = 1:1) para dar 3,3-difluorociclopentanocarboxilato de etilo crudo (7,3 g) como un aceite amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 4,16 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 2,97 (tt, J = 8,3, 4,1 Hz, 1H), 2,47 – 2,30 (m, 2H), 2,28 –1,97 (m, 4H), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, 4H).

[000708] Etapa B: Preparación de 3,3-difluorociclopent-1-eno-1-carboxilato de etilo: A una solución de 3,3-difluorociclopentanocarboxilato de etilo (1,00 g, 5,61 mmol) en THF (130 ml) se añadió KHMDS (1,0 M en THF, 16,8 ml, 16,8 mmol) a -78 °C. La mezcla de reacción se agitó a -78 °C durante 2 horas. Se añadió una solución de selenohipoclorito de fenilo (1,29 g, 6,73 mmol) en THF (30 ml). La mezcla de reacción se agitó a -20 °C durante 10 h. La mezcla de reacción se extinguió con H_2O (100 ml) y la solución cruda se utilizó directamente para la siguiente etapa.

[000709] Etapa C: Preparación de ácido 3,3-difluorociclopenteno-1-carboxílico: A una solución de 3,3-difluorociclopenteno-1-carboxilato de etilo crudo del paso anterior en THF (160 ml) y agua (100 ml) se agregó LiOH (200 mg). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y luego se extrajo con MTBE (50 mlx3). Se añadió HCl 1 N a la solución acuosa para ajustar el pH a 1. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 mlx3). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron al vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna de fase inversa para obtener ácido 3,3-difluorociclopenteno-1-carboxílico (82 mg) como un sólido amarillo. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,72 (s, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 2H).

[000710] Etapa D: Preparación de 3,3-difluoro-N-metoxi-ciclopenteno-1-carboxamida: A una solución de ácido 3,3-difluorociclopenteno-1-carboxílico (82 mg, 0,55 mmol) en DCM (2 ml) se añadió EDCI (159 mg, 0,830 mmol) y HOBT (112 mg, 0,830 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió O-metilhidroxilamina (39 mg, 0,83 mmol) y Et_3N (168 mg, 1,66 mmol). La mezcla de reacción resultante se agitó a 10 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (30 mlx4). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (30 ml), se secaron en Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar 3,3-difluoro-N-metoxi-ciclopenteno-1-carboxamida (25 mg, rendimiento del 25 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,32 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,79 – 2,69 (m, 2H), 2,53 – 2,40 (m, 2H).

[000711] Etapa E: Preparación de (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-difluoro-1-hidroxi-6,7-dihidrociclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (65 mg, 0,14 mmol), 3,3-difluoro-N-metoxi-ciclopenteno-1-carboxamida (25 mg, 0,14 mmol) y acetato de cesio (54 mg, 0,28 mmol) en metanol (10 ml) se añadió bis[(pentametilciclopentadienil)dicloro-rodio] (2,2 mg, 0,0035 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 h. La mezcla se concentró y se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-difluoro-1-hidroxi-6,7-dihidrociclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, rendimiento del 35 %) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 607,0 (M+H).

[000712] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-difluoro-1-hidroxi-6,7-dihidrociclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,050 mmol) y piridina (0,020 ml, 0,25 mmol) en DCM (5 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,017 ml, 0,099 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 ml) y se extrajo con DCM (20 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (10 ml), se secaron en Na_2SO_4anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 5:1) para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (10 mg, rendimiento del 27 %) como diastereómero menos polar y terc-butilo (4R,7S)-2-((S)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (10 mg, rendimiento del 27 %) como diastereómero más polar. LCMS ESI (+) m/z 739,0 (M+H).

[000713] Etapa G: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-

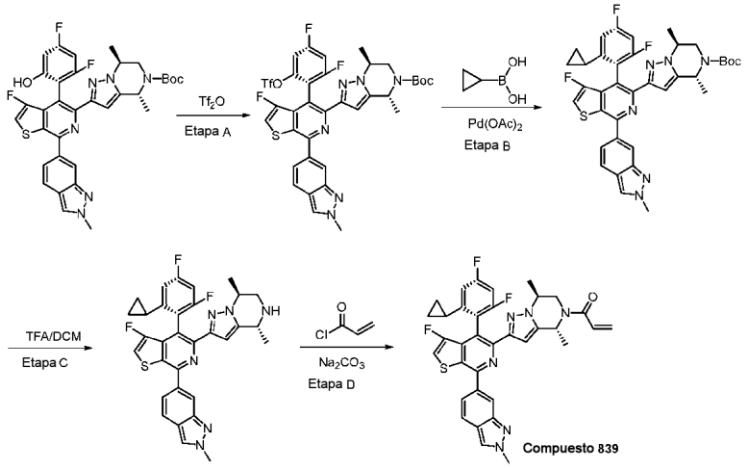
difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-metil-6-(4,4,5,5-tetrametil-1,3-dioxolan-2-il)indazol (2,1 mg, 0,0081 mmol), A (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (5,0 mg, 0,0068 mmol) y Na_2CO_3 (1,4 mg, 0,014 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,1 ml) se le añadió $Pd(PPh_3)_4$ (0,8 mg, 0,0007 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró y se purificó por Prep-TLC (DCM:MeOH = 20:1) para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (5,0 mg, rendimiento del 100 %) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 721,0 (M+H).

[000714] Etapa H: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de terc-butil A (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-5,5-difluoro-1-(2-metilindazol-6-il)-6,7-dihidrociclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato (5,0 mg, 0,0069 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 10 °C durante 1 hora. La mezcla de reacción se concentró al vacío para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (8,0 mg), que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 621,3 (M+H).

[000715] Etapa I: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (8,0 mg, crudo) en acetato de etilo (4 ml) y agua (4 ml) se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. Se añadió cloruro de acriloílo (0,00052 ml, 0,0064 mmol) en DCM (0,1 ml) a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron

y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-HPLC para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-5,5-difluoro-1-(2-metil-2H-indazol-6-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazina (2,6 mg, rendimiento del 60 %) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 6,78 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,50 (m, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 1H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 – 3,35 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 1,54 – 1,40 (m, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 675,1 (M+H).

Ejemplo sintético 45: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 839**)



[000716] Etapa A: Preparación de terc-butil (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi) fenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato: A una solución agitada de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (410 mg, 0,621 mmol) y piridina (3,00 ml, 37,1 mmol) en DCM (5 ml) se añadió ácido trifluorometanosulfónico anhídrido (1,00 ml, 5,92 mmol) a 0 °C. La solución se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con DCM (20,0 mlx3). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4anhidro, se filtraron, se concentraron al vacío y se purificaron por TLC

preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para obtener (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (320 mg, rendimiento del 65 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 793,1 (M+H).

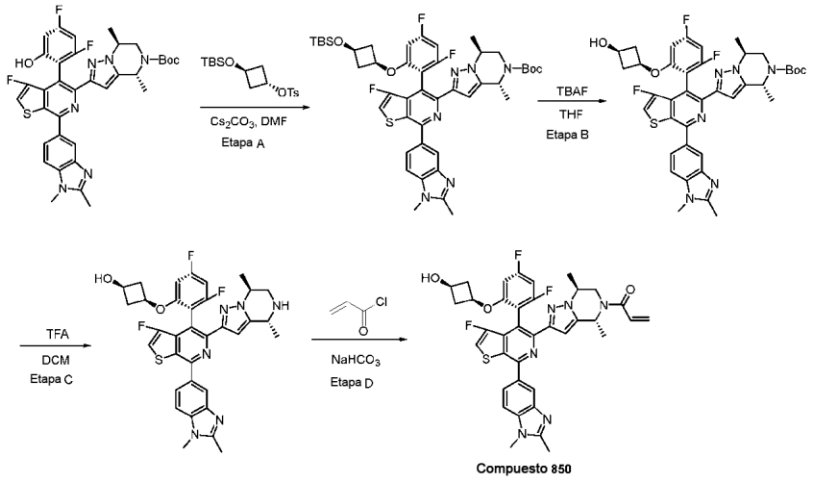
[000717] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de Se agitó (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (20 mg, 0,025 mmol), ácido ciclopropilborónico (11 mg, 0,13 mmol), $Pd(PPh_3)_4$ (0,3 mg, 0,0003 mmol), K_3PO_4 (16 mg, 0,076 mmol) y LiBr (2,6 mg, 0,030 mmol) en tolueno (2 ml) a 120 °C en atmósfera de Ar en el microondas durante 4 h. La mezcla se concentró al vacío y se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo: EtOAc = 1:2) para obtener (4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (10 mg, rendimiento del 58 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 685,3 (M+H).

[000718] Etapa C: Preparación de (R)-4-(2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridina: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (18 mg, 0,026 mmol) en DCM (1,5 ml) se añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml). La mezcla se agitó a 10 °C durante 2 h. La reacción se concentró al vacío para obtener (R)-4-(2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridina cruda (28 mg) que se usó en el siguiente paso sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 585,3 (M+H).

[000719] Etapa D: Preparación de metanosulfonato de 2-[3-bromo-5-(5-metoxipentanoil)pirazol-1-il]etilo: A una solución de (R)-4-(2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridina cruda (28 mg, 0,026 mmol) en acetato de etilo (1 ml)/agua (0,5 ml) se añadió Na_2CO_3 acuoso para ajustar el pH a 8. Se añadió una solución de cloruro de acriloílo (2,7 mg, 0,030 mmol) en DCM (0,5 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La

mezcla de reacción se diluyó con H_2O (10 ml) y se extrajo con EtOAc (10 ml×3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciclopropil-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(2-metil-2H-indazol-6-il)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (5,1 mg, rendimiento del 33 %) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,75 - 5,44 (m, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 3H), 1,36 - 1,22 (m, 3H), 0,73 - 0,60 (m, 3H), 0,57 - 0,48 (m, 1H). LCMS ESI (+) m/z 639,3 (M+H).

Ejemplo sintético 46: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 850**)



[000720] Etapa A: Preparación de terc-butil (4R,7S)-2-(4-((R)-2-((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi) ciclobutoxi)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (50 mg, 0,074 mmol) en DMF (2 ml) se añadieron 4-metilbencenosulfonato de (1r,3r)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo (79 mg, 0,22 mmol) y Cs_2CO_3 (121 mg, 0,371 mmol). La reacción se agitó a 35 °C durante 72 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica

se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH: 20/1) para proporcionar (4R,7S)-2-(4-((R)-2-((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutoxi)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (37 mg, rendimiento del 58%). LCMS ESI (+) m/z 859,3 (M+H).

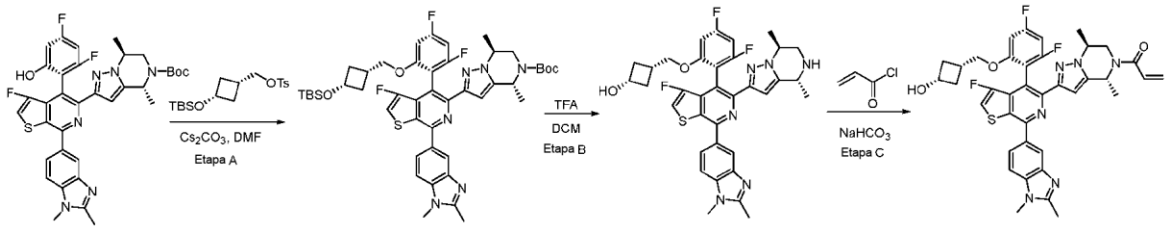
[000721] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi) ciclobutoxi)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (57 mg, 0,066 mmol) en THF (3 ml) se añadió TBAF (solución 1,0 M en THF, 0,66 ml, 0,66 mmol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución de salmuera saturada (20 mlx2). La capa orgánica se secó y se concentró. El crudo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH: 15/1) para proporcionar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (37 mg, rendimiento del 75%). LCMS ESI (+) m/z 745,4 (M+H).

[000722] Etapa C: Preparación de (1R,3s)-3-(2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)ciclobutan-1-ol: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de *terc-butil* (15 mg, 0,020 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla se agitó a 5 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró a sequedad para proporcionar (1R,3s)-3-(2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)ciclobutan-1-ol (23 mg). El crudo se usó en la siguiente etapa directamente.

[000723] Etapa D: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de

(1R,3s)-3-(2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)ciclobutan-1-ol (23 mg, 0,020 mmol) en acetato de etilo (4 ml)/Agua (4 ml) se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. Una solución de cloruro de acriloílo (0,0020 ml, 0,024 mmol) a DCM (0,1 ml) se agregó gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h y luego se repartió entre acetato de etilo (30 ml) y H_2O (20 ml). La capa orgánica separada se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por HPLC preparativa para proporcionar 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1s,3R)-3-hidroxiciclobutoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (5,8 mg, rendimiento del 41%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 6,40 - 6,10 (m, 2H), 5,86 - 5,50 (m, 2H), 4,75 - 4,50 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 5H), 2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,90 - 2,65 (m, 2H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 3H). LCMS m/z [M+1]: 699,4.

Ejemplo sintético 47: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 884**)



[000724] Etapa A: Preparación de terc-butil (4R,7S)-2-(4-((R)-2-(((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil) oxi)ciclobutil)metoxi)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-hidroxifenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,045 mmol) en DMF (2 ml) se añadió carbonato de cesio (43 mg, 0,13 mmol) y 4-metilbencenosulfonato de ((1s,3s)-3-((terc-butildimetilsilil)oxi)ciclobutilo)metilo (25 mg, 0,067 mmol). La mezcla se agitó a 30 °C durante 24 h. Se diluyó la mezcla con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml×3). Las capas

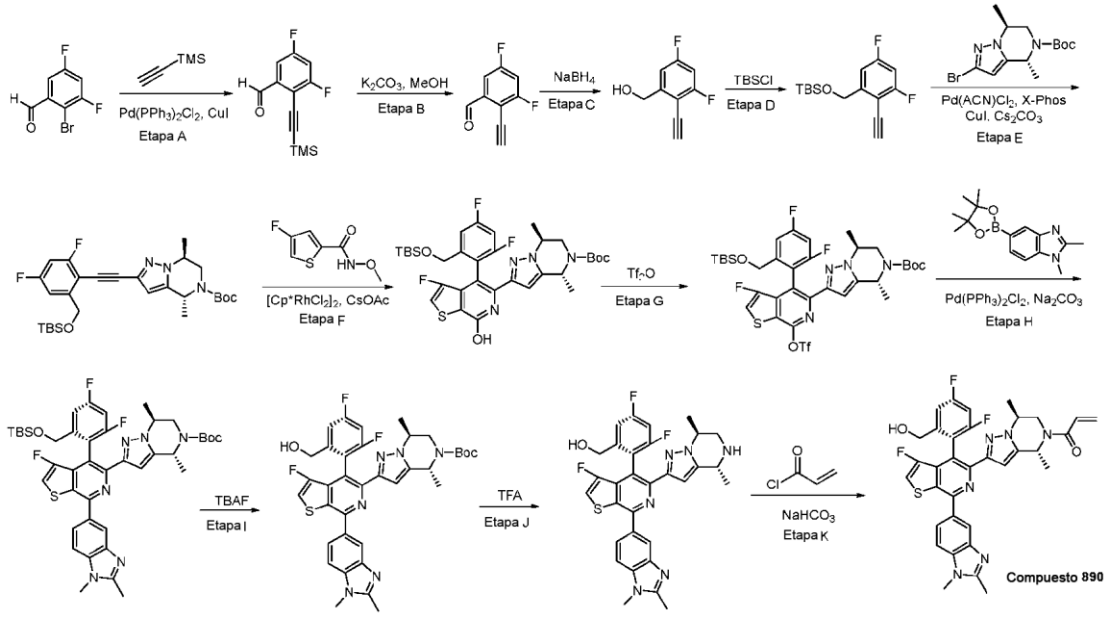
orgánicas combinadas se lavaron con salmuera saturada (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM:MeOH= 20:1) para dar (4R,7S)-2-(4-((R)-2-(((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil) oxi)ciclobutil)metoxi)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (25 mg, rendimiento del 64%). LCMS ESI (+) m/z 437,3 (M/2+H).

[000725] Etapa B: Preparación de (1S,3s)-3-(((R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)ciclobutan-1-ol: A una solución de terc-butil (4R,7S)-2-(4-((R)-2-(((1s,3S)-3-((terc-butildimetilsilil) Al oxi)ciclobutil)metoxi)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (30 mg, 0,034 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,5 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar (1S,3s)-3-(((R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)ciclobutan-1-ol crudo (40 mg) que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 659,2 (M+H).

[000726] Etapa C: Preparación de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (1S,3s)-3-(((R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)metil)ciclobutan-1-ol crudo (20 mg, 0,030 mmol) en THF (2 ml) y H_2O (2 ml) se agregó Na_2CO_3 para ajustar el pH a 9. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h y luego se concentró para eliminar el THF. Se añadió EtOAc (2 ml). Se añadió gota a gota una solución de cloruro de acriloílo (0,0030 ml, 0,036 mmol) en DCM (0,25 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La mezcla de reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml × 3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de bicarbonato de sodio saturada (30 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(((1s,3S)-3-hidroxiciclobutil)metoxi)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-

fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (75 mg, rendimiento del 81%). ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,23 – 6,12 (m, 1H), 5,84 (d, J =11,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,53 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 4,00 – 3,75 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 2,11 – 1,91 (m, 3H), 1,55 – 1,37 (m, 5H), 1,34 –1,21 (m, 4H). LCMS ESI (+) m/z 712,2 (M+H).

Ejemplo sintético 48: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 890**)



[000727] Etapa A: Preparación de 3,5-difluoro-2-(2-trimetilsililetinil)benzaldehído: A una solución de 2-bromo-3,5-difluoro-benzaldehído (25,0 g, 113 mmol) en DMF (250 ml) se añadió etiniltrimetilsilano (27,7 g, 283 mmol), Et_3N (34,3 g, 339 mmol), CuI (2,15 g, 11,3 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (3,97g, 5,66 mmol) bajo N_2. La mezcla se agitó a 30 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se diluyó con 100 ml de H_2O. El producto se extrajo con EtOAc (100 ml). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera saturada, se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad para dar 3,5-difluoro-2-(2-trimetilsililetinil)benzaldehído crudo (22,0 g, rendimiento del 82 %) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 239,1 (M+H).

[000728] Etapa B: Preparación de 2-etinil-3,5-difluoro-benzaldehído: A una solución de 3,5-difluoro-2-(2-trimetilsililetinil)benzaldehído (22,0 g, 92,3 mmol) en metanol (250 ml) se añadió K_2CO_3 (38,3 g, 277 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 2 h. La reacción resultante se concentró y el residuo se diluyó con EtOAc (150 ml). La mezcla se lavó con solución de salmuera saturada (100 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna, eluyendo con éter de petróleo/EtOAc = 50:1. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para obtener 2-etinil-3,5-difluoro-benzaldehído (14,5 g, rendimiento del 95 %) en forma de un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 167,1 (M+H).

[000729] Etapa C: Preparación de (2-etinil-3,5-difluoro-fenil)metanol: A una solución de 2-etinil-3,5-difluoro-benzaldehído (14,5 g, 87,3 mmol) en etanol (150 ml) se añadió $NaBH_4$ (3,96 g, 105 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 hora. La reacción se inactivó con H_2O (500 ml) y se extrajo con EtOAc (500 ml). La fase orgánica se lavó con solución de salmuera saturada (300 ml), se secó (Na_2SO_4) y se concentró a sequedad para dar (2-etinil-3,5-difluoro-fenil)metanol crudo (14,3 g, rendimiento del 97%) que se usó directamente sin purificación adicional.

[000730] Etapa D: Preparación de terc-butil-[(2-etinil-3,5-difluoro-fenil)metoxi]-dimetil-silano: A una solución de (2-etinil-3,5-difluoro-fenil)metanol (14,3 g, 85,0 mmol) en DCM (200 ml) se añadió imidazol (11,6 g, 170 mmol) y TBSCl (19,2 g, 128 mmol) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 5 hora. La reacción se inactivó con H_2O (200 ml) y se extrajo con DCM (200 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El residuo luego se purificó por cromatografía en columna de flash eluyendo EtOAc al 1% en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para obtener terc-butil-[(2-etinil-3,5-difluoro-fenil)metoxi]-dimetil-silano (22,5 g, rendimiento del 94%) como un aceite incoloro.

[000731] Etapa E: Preparación de (4R,7S)-2-((2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)etinil)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de terc-butil-[(2-etinil-3,5-difluoro-fenil)metoxi]-dimetil-silano (2,74 g, 9,69 mmol), carbonato de cesio (2,33 g, 12,1 mmol), terc-butil (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (2,00 g, 6,06 mmol), X-Phos (0289 mg, 0,606 mmol), CuI (115 mg, 0,606 mmol) y bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (157 mg, 0,606 mmol) en 1,4-dioxano (25 ml) se agitó a 100 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró hasta

la sequedad y se diluyó con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada y se secaron (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El residuo se purificó por cromatografía en columna eluyendo EtOAc al 10% en éter de petróleo. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar (4R,7S)-2-((2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)etinil)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (2,35 g, rendimiento del 73%). LCMS ESI (+) m/z 532,3 (M+H).

[000732] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-(4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)etinil)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (1,00 g, 1,88 mmol) en etanol (10 ml) se añadieron 4-fluoro-N-metoxi-tiofeno-2-carboxamida (0,330 g, 1,88 mmol), CsOAc (1,08 g, 5,64 mmol) y bis[(pentametil ciclopentadienil)dicloro-rodio] (35 mg, 0,056 mmol). La mezcla se agitó a 90 °C durante 16 h. La reacción se concentró hasta la sequedad. El residuo se absorbió en EtOAc (30 ml), se lavó con solución de salmuera saturada (30 ml) y se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El residuo luego se purificó mediante cromatografía de columna de flash eluyendo DCM/MeOH =20:1. Las fracciones deseadas se concentraron a sequedad al vacío para proporcionar (4R,7S)-2-(4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (0,84 g, rendimiento del 66%) como un aceite amarillo. LCMS ESI (+) m/z 675,3 (M+H).

[000733] Etapa G: Preparación de (4R,7S)-2-((S)-4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-(4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-hidroxitieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (6,50 g, 9,63 mmol) en DCM (80 ml) se añadieron piridina (3,81 g, 48,2 mmol) y anhídrido trifluorometanosulfónico (5,43 g, 19,3 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con H_2O (30 ml) y se extrajo con DCM (30 ml). La fase orgánica luego se separó y se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. Luego, el crudo se purificó por cromatografía en columna flash

(eluyendo éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar (4R,7S)-2-((S)-4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (2,30 g, rendimiento del 30%). LCMS ESI (+) m/z 807,2 (M+H).

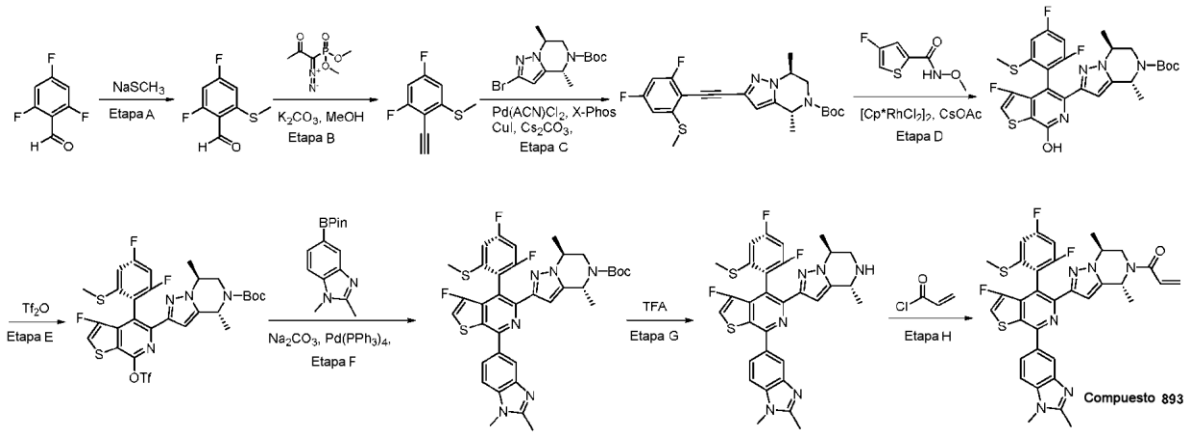
[000734] Etapa H: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de terc-butilo (4R,7S)-2-((S)-4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (780 mg, 0,967 mmol), 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (276 mg, 1,01 mmol), Na_2CO_3 (205 mg, 1,93 mmol) y $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (68 mg, 0,097 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se agitó a 100 °C durante 6 h bajo N_2. La reacción se concentró a sequedad y el residuo se recogió en EtOAc. Los orgánicos se lavaron con solución de salmuera saturada, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo crudo (750 mg, 97% de rendimiento) que se usó directamente sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 803,4 (M+H).

[000735] Etapa I: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2-(((terc-butildimetilsilil)oxi)metil)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (740 mg, 0,922 mmol) en THF (10 ml) se añadió TBAF (solución 1,0 M en THF, 4,60 ml, 4,60 mmol). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se diluyó con H_2O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). La fase orgánica luego se separó y se secó antes de concentrar a sequedad. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (eluyendo éter de petróleo/EtOAc = 10:1) para proporcionar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (570 mg, 90 % de rendimiento). LCMS ESI (+) m/z 689,2 (M+H).

[000736] Etapa J: Preparación de (2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)metanol: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(hidrometil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butil (40 mg, 0,058 mmol) en DCM (2 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. La reacción se concentró a sequedad para dar (2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)metanol crudo (45 mg) utilizado directamente sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 589,2 (M+H).

[000737] Etapa K: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)metanol (34 mg, 0,058 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y agua (2 ml) se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. Cloruro de acriloílo (6,2 mg, 0,069 mmol) a DCM (0,1 ml) se agregó gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 minutos. La reacción se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La fase orgánica luego se separó, se lavó con salmuera, se secó ($MgSO_4$) y se concentró. El crudo se purificó luego por HPLC preparativa para proporcionar 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (19 mg, rendimiento del 51 %) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,49 (m, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 3H), 1,25 – 1,20 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 643,3 (M+H).

Ejemplo sintético 49: Síntesis de 1-[(4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)-7-(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (**Compuesto 893**)



[000738] Etapa A: Preparación de 2,4-difluoro-6-metilsulfanil-benzaldehído: A una solución de 2,4,6-trifluorobenzaldehído (5,00 g, 31,2 mmol) en DMF (60 ml) se añadió NaSMe acuoso (11,6 g, 20% en agua) gota a gota. La mezcla se agitó a 60 °C durante 12 horas. La mezcla se diluyó con EtOAc/éter de petróleo (1/1, 100 ml) y se lavó con solución de salmuera saturada (200 mlx2). La capa orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró al vacío. El crudo se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo) para dar 2,4-difluoro-6-metilsulfanil-benzaldehído (1,50 g, rendimiento del 26%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 10,33 (s, 1H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 1H), 2,38 (s, 3H).

[000739] Etapa B: Preparación de 2-etinil-1,5-difluoro-3-metilsulfanil- benceno: A una suspensión de 2,4-difluoro-6-metilsulfanil-benzaldehído (1,50 g, 7,97 mmol) y K_2CO_3 (2,20 g, 15,9 mmol) en metanol (30 ml) enfriada a 0 °C se añadió 1-diazo-1-dimetoxifosforil-propan-2-ona (2,45 g, 12,8 mmol) bajo Ar. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró al vacío. El crudo se absorbió en EtOAc (20 ml), se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml) y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna flash (éter de petróleo) para dar 2-etinil-1,5-difluoro-3-metilsulfanil-benceno (1,00 g, rendimiento del 68%) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 6,69 – 6,57 (m, 2H), 3,67 (s, 1H), 2,49 (s, 3H).

[000740] Etapa C: Preparación de (4R,7S)-2-[2-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de 2-etinil-1,5-difluoro-3-metilsulfanil-benceno (800 mg, 4,34 mmol) en 1,4-dioxano (15 ml) se añadieron (4R,7S)-2-bromo-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,43 g, 4,34 mmol), bis(acetonitrilo)dicloropaladio (II) (113 mg, 0,434 mmol), CsOAc (1,67 g, 8,69 mmol), CuI (83 mg, 0,43 mmol) y X-Phos (207 mg, 0,434 mmol). La mezcla se

agitó a 100 °C durante 12 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=5:1 a 1:1) para dar (4R,7S)-2-[2-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (450 mg, rendimiento del 24%). LCMS ESI (+) m/z 434,2 (M+H).

[000741] Etapa D: Preparación de (4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[2-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (350 mg, 0,807 mmol) en metanol (60 ml) se añadieron 4-fluoro-N-metoxi-tiofeno-2-carboxamida (0,140 g, 0,807 mmol), dímero de dicloro(pentametil ciclopentadienil)rodio(III) (12 mg, 0,020 mmol) y CsOAc (0,150 g, 0,807 mmol). La mezcla se agitó a 60 °C durante 24 horas. La mezcla se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (éter de petróleo:EtOAc=2:1) para dar (4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (325 mg, rendimiento del 70%). LCMS ESI (+) m/z 577,2 (M+H).

[000742] Etapa E: Preparación de (4R,7S)-2-(4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una mezcla de (4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)-3-fluoro-7-hidroxi-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (400 mg, 0,694 mmol) y piridina (0,170 ml, 2,08 mmol) en DCM (10 ml) enfriado a 0 °C, se le añadió gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (0,180 ml, 1,04 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (20 ml) y se lavó con solución de salmuera saturada (20 ml). La fase orgánica se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (éter de petróleo:EtOAc = 20:1) para dar (4R,7S)-2-(4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (155 mg, rendimiento del 32%). LCMS ESI (+) m/z 709,2 (M+H).

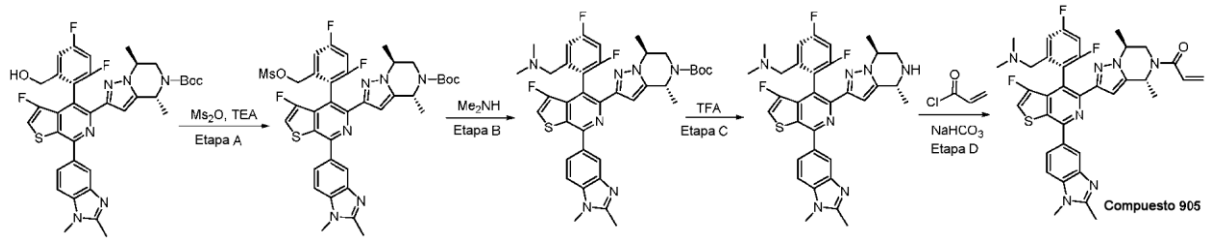
[000743] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-(4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-3-fluoro-7-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)tieno[2,3-c]piridin-5-il)-

4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (35 mg, 0,049 mmol) en 1,4-dioxano (1 ml) y agua (0,10 ml), se le añadieron 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)bencimidazol (19 mg, 0,069 mmol), Na_2CO_3 (10 mg, 0,10 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (5,7 mg, 0,0049 mmol) bajo Ar. La mezcla se calentó hasta 100 °C y se agitó durante 2 horas. Después de enfriarse, la mezcla se filtró y el filtrado se concentró. El crudo se purificó por Prep-TLC (DCM:MeOH= 15:1) para dar (4R,7S)-2-(4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (32 mg, rendimiento del 92%). LCMS ESI (+) m/z 353,1 (M/2+H).

[000744] Etapa G: Preparación de 4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridina: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (32 mg, 0,045 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla se agitó a 24 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad para dar 4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridina (55 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 605,2 (M+H).

[000745] Paso H: Preparación de 1-[(4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)-7-(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona: A una solución de 4-((S)-2,4-difluoro-6-(metiltio)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridina (55 mg. 0,045 mmol) en acetato de etilo (2 ml) y agua (1 ml) se agregó Na_2CO_3 para ajustar el pH a 9. Se añadió gota a gota cloruro de acriloílo (4,5 mg, 0,050 mmol) en DCM (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y agua (10 ml). La capa orgánica se separó, se secó (Na_2SO_4) y se concentró. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM:MeOH = 10:1) para dar 1-[(4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-metilsulfanil-fenil)-7-(1,2-dimetilbenzimidazol-5-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (17 mg, rendimiento del 57%). LCMS ESI (+) m/z 659,1 (M+H).

Ejemplo sintético 50: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 905**)



[000746] Etapa A: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,058 mmol) en DCM (3 ml) se añadió Et_3N (29 mg, 0,29 mmol) y anhidro metanosulfónico (20 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La reacción se concentró hasta secarse para lograr (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo crudo (80 mg) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

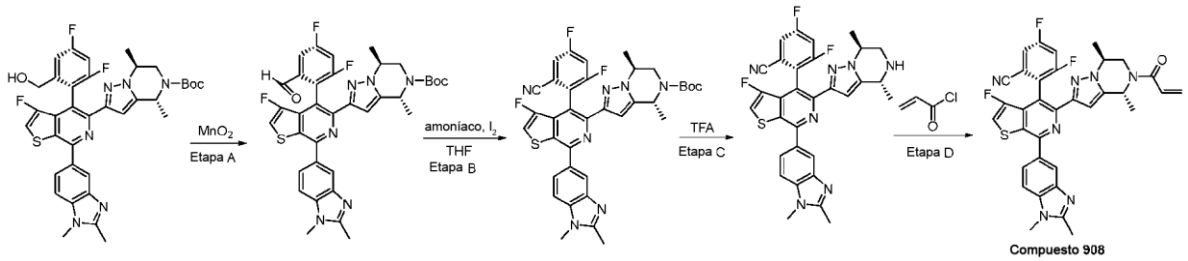
[000747] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((metilsulfonil)oxi)metil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (80 mg, 0,058 mmol) en THF (2 ml) se le añadió dimetilamina en solución de THF (1,5 M, 2,0 ml, 3,0 mmol). La mezcla se agitó a 50 °C durante 12 h. La reacción se diluyó con solución de salmuera saturada (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4) y se filtraron antes de concentrarse a sequedad. Luego, el residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH: 15/1) para proporcionar (4R,7S)-2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de

terc-butilo (16 mg, rendimiento del 36 %). LCMS ESI (+) m/z 716,3 (M+H).

[000748] Etapa C: Preparación de 1-(2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butil (16 mg, 0,022 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad para lograr 1-(2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina crudo (30 mg) que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 616,4 (M+H).

[000749] Etapa D: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-2-((dimetilamino)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de 1-(2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)-N,N-dimetilmetanamina (15 mg, 0,024 mmol) en acetato de etilo (1 ml) y agua (1 ml) se añadió $NaHCO_3$ para ajustar el pH a 8. Cloruro de acriloílo (2,6 mg, 0,029 mmol) a DCM (0,1 ml) se agregó gota a gota a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 20 minutos. La mezcla se diluyó con H_2O (10 ml) y EtOAc (10 ml). La capa orgánica luego se separó y se secó (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. Luego, el residuo se purificó mediante HPLC preparativo para proporcionar 1-((4R,7S)-2-((R)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-4-(2-((dimetilamino)metil)-4,6-difluorofenil)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (7,9 mg, rendimiento del 48 %) como una sal de ácido trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,86 - 5,51 (m, 2H), 4,79 - 4,70 (m, 3H), 4,32 - 4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 1,61 - 1,36 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 670,4 (M+H).

Ejemplo sintético 51: Síntesis de 2-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzonitrilo (**Compuesto 908**)



[000750] Etapa A: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-formilfenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(hidroximetil)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (570 mg, 0,828 mmol) en DCM (20 ml) se añadió MnO_2 (1439 mg, 16,6 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 horas. La mezcla se filtró y el filtrado se concentró hasta secarse para dar (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-formilfenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo crudo (510 mg, 90% de rendimiento) que se usó directamente en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 687,3 (M+H).

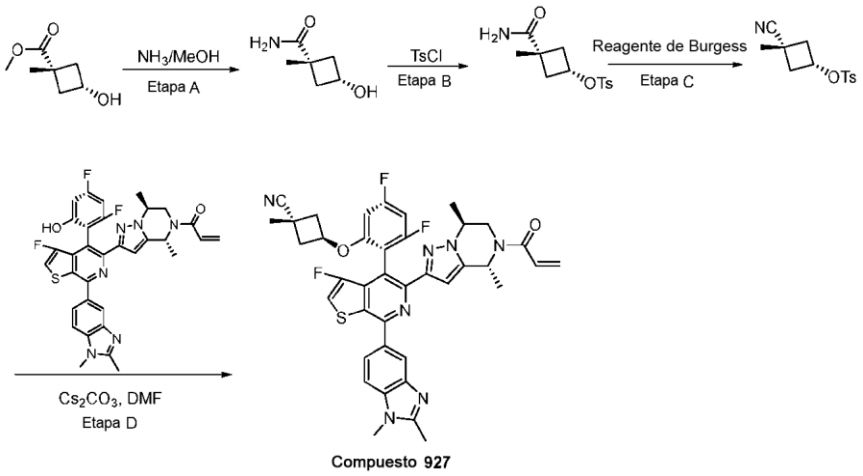
[000751] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciano-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-formilfenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (40 mg, 0,058 mmol) en THF (5 ml) e hidróxido de amoníaco (25 % en H_2O, 5,0 ml) se le agregó I_2 (29 mg, 0,12 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La reacción se extinguió con solución acuosa de Na_2SO_3 y se extrajo con EtOAc (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM:MeOH= 20:1) para dar (4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciano-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (36 mg, rendimiento del 81%) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 684,3 (M+H).

[000752] Etapa C: Preparación de (R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-

difluorobenzonitrilo: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-ciano-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (36 mg, 0,053 mmol) en DCM (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla se agitó a 20 °C durante 1 hora. La mezcla se concentró a sequedad para dar (R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzonitrilo (45 mg, 100% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa directamente. LCMS ESI (+) m/z 584,3 (M+H).

[000753] Etapa D: Preparación de 2-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzonitrilo: A una solución para dar (R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzonitrilo (45 mg, 0,053 mmol) en agua (5 ml) y acetato de etilo (10 ml) se le añadió Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8. La mezcla se enfrió a 0 °C y luego se añadió gota a gota cloruro de acriloílo (5,4 mg, 0,060 mmol) en DCM (0,2 ml). La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 minutos. La mezcla se diluyó con H_2O (20 ml). Se separó la fase orgánica y se extrajo la solución acuosa con DCM (20 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-HPLC para dar 2-((R)-5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzonitrilo (15 mg, rendimiento del 44 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,44 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,23-3,83 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 1,55 - 1,47 (m, 3H), 1,18 - 1,12 (m, 3H). LCMS ESI (+) m/z 638,3 (M+H).

[000754] Ejemplo sintético 52: Síntesis de (1R,3r)-3-((R)-2-(5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (**Compuesto 927**)



Compuesto 927

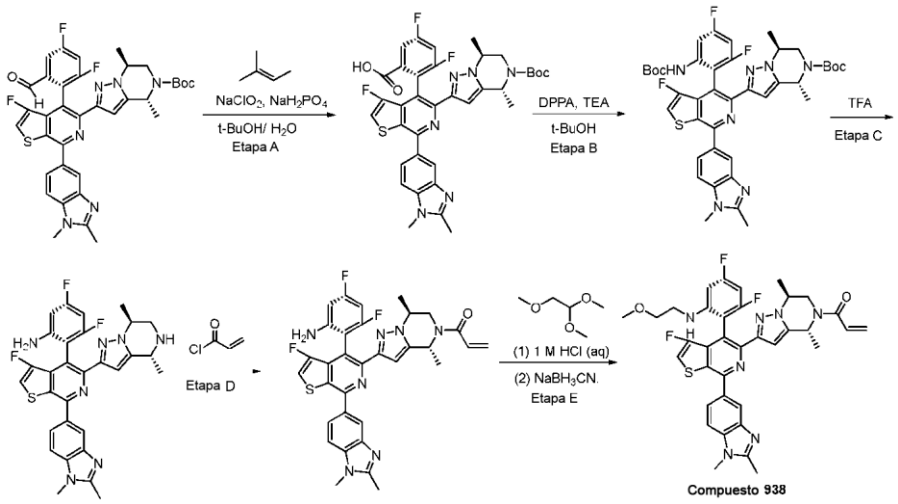
[000755] Etapa A: Preparación de (1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carboxamida: Una solución de trans-metil 3-hidroxi-1-metil-ciclobutanocarboxilato (500 mg, 3,47 mmol) en amoníaco/MeOH (8,0 ml, 370 mmol) se agitó a 150 °C durante 48 h bajo Ar. Después de enfriar, la mezcla de reacción se concentró y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM/metanol = 5/1) para dar (1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carboxamida (528 mg, rendimiento del 71 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 130,1 (M+H).

[000756] Etapa B: Preparación de 4-metilbencenosulfonato de (1s,3s)-3-carbamoil-3-metilciclobutilo: A una solución de (1s,3s)-3-hidroxi-1-metilciclobutano-1-carboxamida (500 mg, 2,71 mmol), 4-DMAP (30 mg, 0,27 mmol) y TEA (1,50 ml, 10,8 mmol) en DCM (7 ml) se añadió cloruro de p-toluenosulfonilo (775 mg, 4,06 mmol). La mezcla se agitó a 25 °C durante 16 h. La reacción se diluyó con DCM (20 ml) y se lavó con agua. La fase orgánica se secó (Na_2SO_4), se filtró y se concentró. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna (DCM/Metanol = 10/1) para obtener 4-metilbencenosulfonato de (1s,3s)-3-carbamoil-3-metilciclobutilo (512 mg, rendimiento del 60 %) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 284,1 (M+H).

[000757] Etapa C: Preparación de (1s,3s)-3-ciano-3-metilciclobutil 4-metilbencenosulfonato: A una solución de (1s,3s)-3-carbamoil-3-metilciclobutil 4-metilbencenosulfonato (100 mg, 0,353 mmol) en DCM (5 ml) se añadió reactivo de Burgess (168 mg, 0,706 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). Los orgánicos combinados se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se concentraron y se purificaron por TLC preparativa (EtOAc/éter de petróleo = 1/6) para dar 4-metilbencenosulfonato de (1s,3s)-3-ciano-3-metilciclobutilo (73 mg, rendimiento del 70 %) como un sólido amarillo. LCMS ESI (+) m/z 266,1 (M+H).

[000758] Etapa D: Preparación de (1R,3r)-3-((R)-2-(5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo: A una solución de 1-[(4R,7S)-2-[4-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-7-(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (35 mg, 0,056 mmol) en DMF (5 ml) se añadió carbonato de cesio (54 mg, 0,17 mmol) y (1s,3s)-3-ciano-3-metilciclobutil 4-metilbencenosulfonato (29 mg, 0,11 mmol). La mezcla se agitó a 35 °C durante 72 h. Se diluyó la mezcla de reacción con agua (20 ml) y se extrajo con acetato de etilo (20 ml ×3). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM:MeOH = 20:1) para dar (1R,3r)-3-((R)-2-(5-((4R,7S)-5-acriloil-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenoxi)-1-metilciclobutano-1-carbonitrilo (8,7 mg, rendimiento del 21 %) como un sólido blanco. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (dd, *J* = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 – 6,59 (m, 2H), 6,33 (d, *J* = 16,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,85 (dd, *J* = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,64 (d, *J* = 87,4 Hz, 1H), 4,86 – 4,65 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,23-3,86 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,04 – 2,88 (m, 5H), 2,03 (dd, *J* = 12,7, 5,9 Hz, 1H), 1,96 (dd, *J* = 12,4, 5,9 Hz, 1H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,27 (s, 3H). LCMS ESI (+) m/z 722,3 (M+H).

[000759] Ejemplo sintético 53: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-((2-hidroxietil)amino)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 938**)



[000760] Etapa A: Preparación de ácido 2-((R)-5-((4R,7S)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzoico: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-formilfenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (510 mg, 2,23 mmol) en terc-butanol (6 ml) y agua (2 ml) se añadieron NaH_2PO_4 (267 mg, 2,23 mmol), 2-metilbut-2-eno (156 mg, 2,23 mmol) y $NaClO_2$ (201 mg, 2,23 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 4 h. La mezcla se diluyó con H_2O (5 ml) y se extrajo con EtOAc (5 ml). Los orgánicos se lavaron con solución de salmuera saturada. Luego los orgánicos se separaron y se secaron (Na_2SO_4) antes de concentrar a sequedad. El ácido 2-((R)-5-((4R,7S)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzoico crudo (475 mg, rendimiento del 91 %) se utilizó directamente sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 703,2 (M+H).

[000761] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de ácido 2-((R)-5-((4R,7S)-5-(terc-butoxicarbonil)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorobenzoico (300 mg, 0,427 mmol) en t-BuOH (4 ml) se le añadió DPPA (176 mg, 0,640 mmol) y TEA (130 mg, 1,28 mmol). La mezcla se calentó hasta 110 °C durante 2 horas. El disolvente se eliminó al

vacío y el producto crudo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con DCM/MeOH (15:1) para dar (4R,7S)-2-(4-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (105 mg, rendimiento del 32%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 774,2 (M+H).

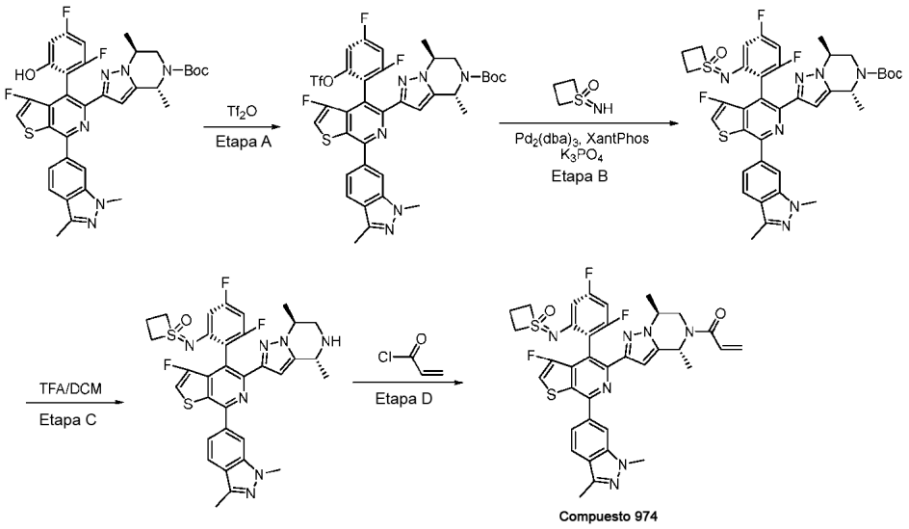
[000762] Etapa C: Preparación de (R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluoroanilina: A una solución de (4R,7S)-2-(4-((R)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (75 mg, 0,097 mmol) en DCM (2 ml) se añadió TFA (1,0 ml). La mezcla se agitó a 28 °C durante 2 h. La reacción se concentró a sequedad para dar (R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluoroanilina crudo (80 mg, 100% de rendimiento) que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS ESI (+) m/z 574,2 (M+H).

[000763] Etapa D: Preparación de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2-amino-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (R)-2-(7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluoroanilina (80 mg, 0,097 mmol) en acetato de etilo (2 ml) / agua (2 ml) se le agregó bicarbonato de sodio para ajustar el pH a 9. Se añadió una solución de cloruro de acriloílo (9,6 mg, 0,11 mmol) en DCM (0,2 ml) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 ml x 3). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH = 15:1) para dar 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2-amino-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (35 mg, rendimiento del 58 %) como un sólido de color amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 628,2 (M+H).

[000764] Etapa E: Preparación de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-((2-hidroxietil)amino)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-

4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: Una solución de 1,1,2-trimetoxietano (2,00 g, 16,6 mmol) en 1 M HCl (10 ml) se calentó a 50 °C durante 2 h. La mezcla se permitió enfriar a ta. El pH se ajustó a 7,5 con solución saturada de $NaHCO_3$ (~10 ml). La solución se utilizó para el siguiente paso sin purificación adicional. A una solución de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2-amino-4,6-difluorofenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (15 mg, 0,024 mmol) en metanol (2 ml) se añadió la solución de 2-metoxiacetaldehído preparada anteriormente (4,0 ml). La solución se agitó a 25 °C durante 30 min. Se añadió cianotrihidruroborato de sodio (15 mg, 0,24 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 28 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (20 ml) y se extrajo con EtOAc (20 mlx2). Los orgánicos combinados se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-HPLC para dar 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-((2-metoxietil)amino)fenil)-7-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (8,5 mg, rendimiento del 52 %) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 1H), 6,96 - 6,81 (m, 1H), 6,46- 6,30 (m, 2H), 6,29 - 6,21 (m, 1H), 6,11 - 6,05 (m, 1H), 5,90 - 5,82 (m, 1H), 5,78 - 5,42 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 3H), 3,29 - 3,22 (m, 2H), 3,20 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,56 - 1,30 (m, 6H). LCMS ESI (+) m/z 686,2 (M+H).

[000765] Ejemplo sintético 54: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-((1-oxido-1l6-tietan-1-ilideno)amino)fenil)-7-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 974**)



[000766] Etapa A: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)fenil)-7-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-hidroxi-fenil)-7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 0,148 mmol) y piridina (0,060 ml, 0,74 mmol) en DCM (50 ml) se agregó Tf_2O (0,051 ml, 0,30 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se vertió en solución de salmuera saturada (50 ml) y se extrajo con EtOAc (30 mlx2). Las fases orgánicas combinadas se secaron en Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron bajo presión reducida. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH:20/1) para dar (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]-7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (75 mg, rendimiento del 63 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 807,2 (M+H).

[000767] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1-oxido-1l6-tietan-1-ilideno)amino)fenil)-7-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de 1-óxido de 1-iminotietano (7,5 mg, 0,071 mmol), carbonato de cesio (38 mg, 0,12 mmol), (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(trifluorometilsulfoniloxi)fenil]-7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (30 mg, 0,037 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (3,7 mg, 0,0041 mmol) y xantfos (4,7 mg, 0,0082 mmol) en tolueno (3 ml) se agitó a 110 °C durante 16 h. La mezcla se concentró y se purificó

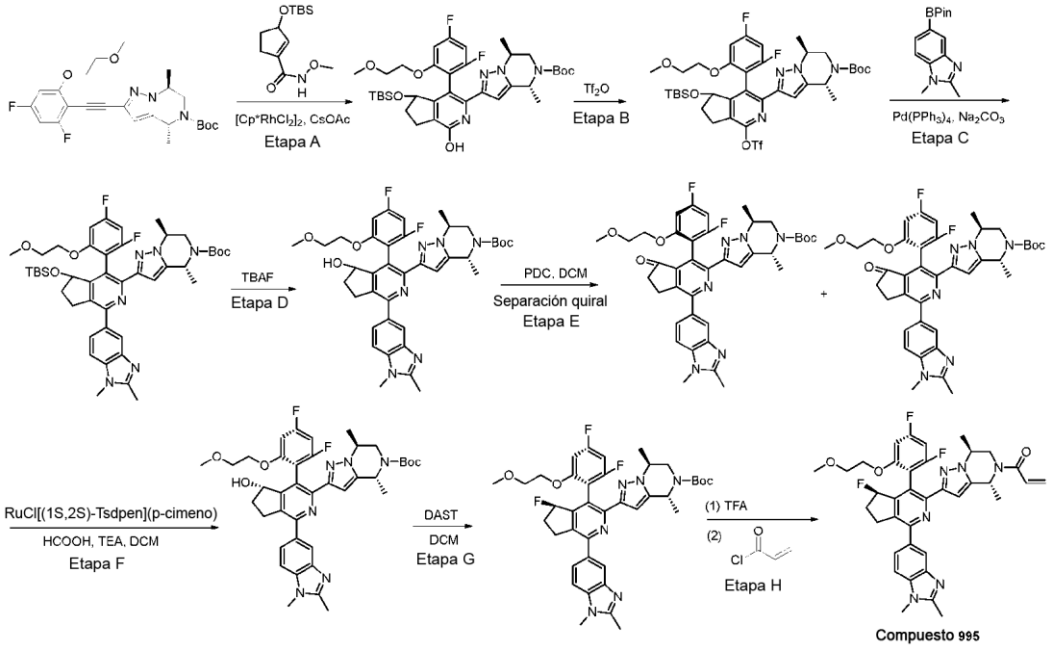
por Prep-TLC (DCM/MeOH:40/1) para dar (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-[(1-oxotietan-1-ilideno)amino]fenil]-7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo crudo (7,0 mg, rendimiento del 25%). LCMS ESI (+) m/z 762,3 (M+H).

[000768] Etapa C: Preparación de 1-óxido de 1-((2-((R)-7-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-5-((4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-4-il)-3,5-difluorofenil)imino)-1l6-tietano: A una solución de (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-[(1-oxotietan-1-ilideno)amino]fenil]-7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (11 mg, 0,014 mmol) en DCM (1,5 ml) se le añadió ácido trifluoroacético (0,50 ml). La mezcla se agitó a 30 °C durante 1 h. La mezcla se concentró a sequedad para obtener 1-[2-[7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-5-[(4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-4-il]-3,5-difluoro-fenil]iminotietano 1-óxido crudo (16 mg), que se utilizó directamente en la siguiente etapa. LCMS ESI (+) m/z 662,2 (M+H).

[000769] Etapa D: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-(2,4-difluoro-6-((1-óxido-1l6-tietan-1-ilideno)amino)fenil) -7-(1,3-dimetil-1H-indazol-6-il)-3-fluorotieno[2,3-c]piridin-5-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de 1-óxido de 1-[2-[7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-5-[(4R,7S)-4,7-dimetil-4,5,6,7-tetrahidropirazolo[1,5-a]pirazin-2-il]-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-4-il]-3,5-difluoro-fenil]iminotietano crudo (16 mg, 0,014 mmol) en agua (1 ml) y acetato de etilo (2 ml) se añadió Na_2CO_3 para ajustar el pH a 8. La mezcla se enfrió a 0 °C, y cloruro de acriloílo (1,5 mg, 0,017 mmol) en DCM (0,1 ml) se agregó gota a gota. La mezcla se resultante se agitó a 0 °C durante 15 minutos. La mezcla se diluyó con EtOAc (10 ml) y H_2O (10 ml). La fase orgánica separó, se secó en Na_2SO_4 anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por TLC preparativa (DCM/MeOH: 25/1) para dar 1-[(4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-[(1-oxotietan-1-ilideno)amino]fenil]-7-(1,3-dimetilindazol-6-il)-3-fluoro-tieno[2,3-c]piridin-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazin-5-il]prop-2-en-1-ona (3,2 mg, rendimiento del 29 %) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 6,31 (d,J = 16,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,48 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 5H), 3,95 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,36 - 1,25(m, 6H). LCMS ESI (+) m/z 716,3

(M+H).

[000770] Ejemplo sintético 55: Síntesis de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (**Compuesto 995**)



[000771] Etapa A: Preparación de (4R,7S)-2-(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[2-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]etinil]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,80 g, 3,90 mmol) en Etanol (20 ml) se añadieron 3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-N-metoxi-ciclopenteno-1-carboxamida (1,58 g, 5,85 mmol), acetato de cesio (1,50 g, 7,80 mmol) y bis[(pentametilciclopentadienil)dicloro-rodio] (0,060 g, 0,098 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 10 h. La mezcla se concentró, se diluyó con agua (100 ml) y se extrajo con EtOAc (100 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (100 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (100 % EtOAc) para dar (4R,7S)-2-[3-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-7-hidroxi-indan-5-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,17 g, rendimiento del 36 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 701,4 (M+H).

[000772] Etapa B: Preparación de (4R,7S)-2-(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1,10 g, 1,57 mmol) y piridina (0,640 ml, 7,86 mmol) en DCM (10 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (0,400 ml, 2,36 mmol) gota a gota a 0 °C. La mezcla de reacción resultante se agitó a 0 °C durante 1 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (Éter de petróleo/EtOAc: 5/1) para dar (4R,7S)-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato; hidrofluoruro de terc-butilo (920 mg, rendimiento del 62%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 833,4 (M+H).

[000773] Etapa C: Preparación de (4R,7S)-2-(5-((terc-butildimetilsilil)oxi)-4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi) fenil]-1-(trifluorometilsulfoniloxi)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (1000 mg, 1,20 mmol) en 1,4-dioxano (10 ml) y agua (1 ml) se añadieron 1,2-dimetil-5-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)benzimidazol (392 mg, 1,44 mmol), carbonato de sodio (254 mg, 2,40 mmol) y dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio(II) (84 mg, 0,12 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 2 h bajo N_2. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (EtOAc) para dar (4R,7S)-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2-dimetilbenzimidazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (820 mg, rendimiento del 74%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 829 (M+H).

[000774] Etapa D: Preparación de (4R,7S)-2-(4-(2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: Una mezcla de (4R,7S)-2-[5-[terc-butil(dimetil)silil]oxi-4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (800 mg, 0,965 mmol) en solución de TBAF 1,0 M en THF (7,30 ml, 7,30 mmol) se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna en gel de sílice (DCM/MeOH: 15/1) para dar (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2-dimetilbenzimidazol-5-il)-5-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (650 mg, rendimiento del 93%) como un sólido amarillo claro. LCMS ESI (+) m/z 715,4 (M+H).

[000775] Etapa E: Preparación de (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)-5-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (710 mg, 0,993 mmol) en DCM (3 ml) se le añadió PDC (443 mg, 1,49 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (50 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía en columna (DCM/MeOH: 20/1) para dar (4R,7S)-2-[4-[2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil]-1-(1,2-dimetilbencimidazol-5-il)-5-oxo-6,7-dihidrociclopenta[c]piridin-3-il]-4,7-dimetil-6,7-dihidro-4H-pirazolo[1,5-a]pirazina-5-carboxilato de terc-butilo (270 mg, rendimiento del 25 %) como una mezcla de dos diastereoisómeros. Se separaron 366 mg de la mezcla mediante SFC quiral (columna (R,R)-WHELK-O, 3 cm × 25 cm,5 um, CO_2:[MeOH:DCM = 2:1 (0,2 % 2 mM NH_3-MeOH)] = 55:45) para dar el diastereoisómero deseado (4R,7S)-2-(4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de

terc-butilo (90 mg) como segundo pico. LCMS ESI (+) m/z 713,4 (M+H).

[000776] Etapa F: Preparación de (4R,7S)-2-((S)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((S)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-oxo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato (40 mg, 0,056 mmol) en DCM (3 ml) se le añadieron trietilamina (8,5 mg, 0,084 mmol), ácido fórmico (7,7 mg, 0,17 mmol) y RuCl[(1S,2S)-Tsdpen](p-cimeno) (0,35 mg, 0,00056 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 12 h bajo N_2. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAC (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH: 30/1) para dar (4R,7S)-2-((S)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (38 mg, rendimiento del 85 %) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 715,4 (M+H).

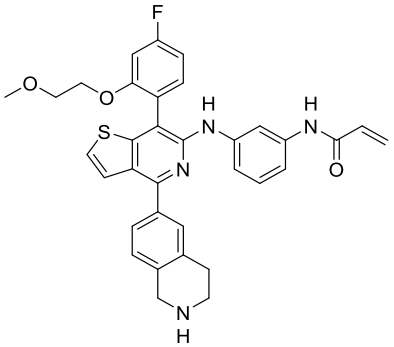
[000777] Etapa G: Preparación de (4R,7S)-2-((R)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo: A una solución de (4R,7S)-2-((S)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d] imidazol-5-il)-5-hidroxi-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (20 mg, 0,028 mmol) en DCM (3 ml) se añadió DAST (9,0 mg, 0,056 mmol) a -70 °C. La mezcla de reacción se agitó a -70 °C durante 4 h en atmósfera de N_2. La reacción se inactivó mediante adición MeOH (1 ml). La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por Prep-TLC (DCM/MeOH: 40/1) para dar (4R,7S)-2-((R)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d] imidazol-5-il)-5-fluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (18 mg, rendimiento del 81%) como un sólido blanco. LCMS ESI (+) m/z 717,4 (M+H).

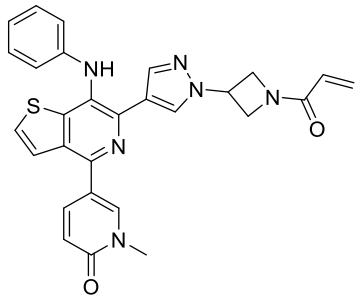
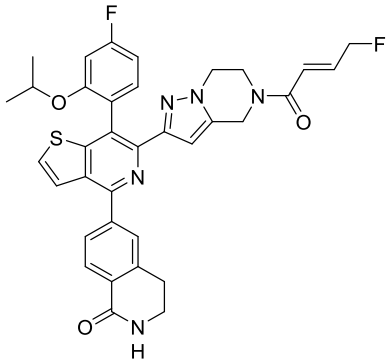
[000778] Etapa H: Preparación de 1-((4R,7S)-2-((R)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-

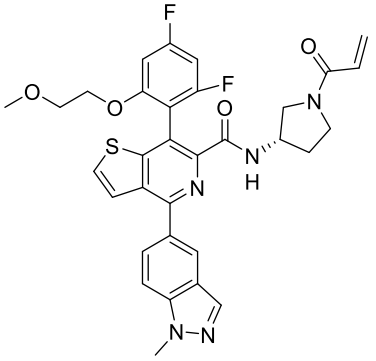
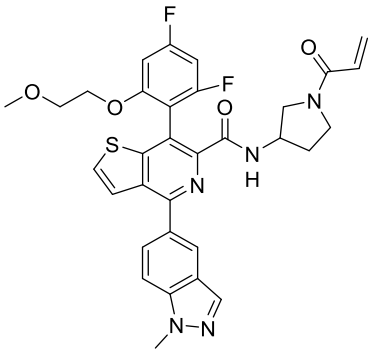
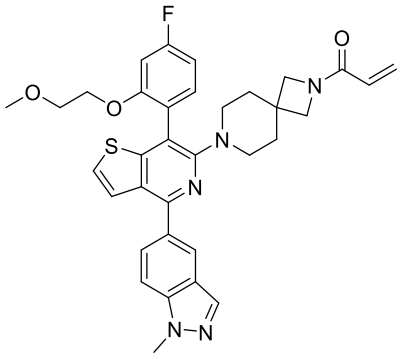
dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona: A una solución de (4R,7S)-2-((R)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazina-5(4H)-carboxilato de terc-butilo (21 mg, 0,029 mmol) en DCM (4 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,0 ml). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 2 horas. La mezcla se concentró a sequedad y luego se disolvió en acetato de etilo (5 ml) y agua (5 ml). La solución de $NaHCO_3$ saturado se agregó para ajustar el pH a 8-9. Se añadió cloruro de acriloilo (2,9 mg, 0,032 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó a 0 °C durante 0,5 h. La mezcla se vertió en agua (30 ml) y se extrajo con EtOAc (30 mlx2). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con solución de salmuera saturada (30 ml), se secaron en Na_2SO_4 y se concentraron. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar 1-((4R,7S)-2-((R)-4-((R)-2,4-difluoro-6-(2-metoxietoxi)fenil)-1-(1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)-5-fluoro-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[c]piridin-3-il)-4,7-dimetil-6,7-dihidropirazolo[1,5-a]pirazin-5(4H)-il)prop-2-en-1-ona (3,7 mg, rendimiento del 13 %) como una sal de ácido bis trifluoroacético. ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,7 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,57 – 6,50 (m, 1H), 6,32 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,00 - 5,80 (m, 2H), 5,78 - 5,45(m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,57 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55 – 2,25 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 4H). LCMS ESI (+) m/z 671,4 (M+H).

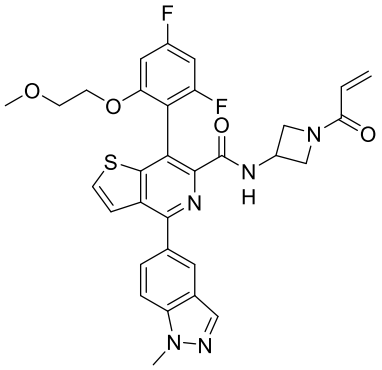
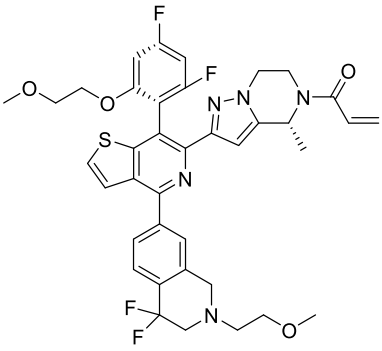
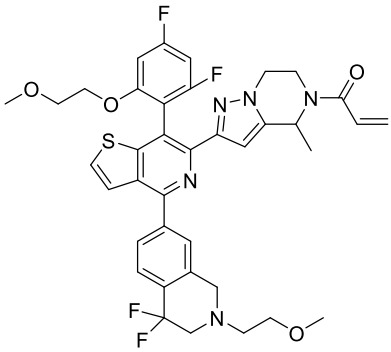
[000779] La Tabla 1 incluye compuestos seleccionados de la presente divulgación.

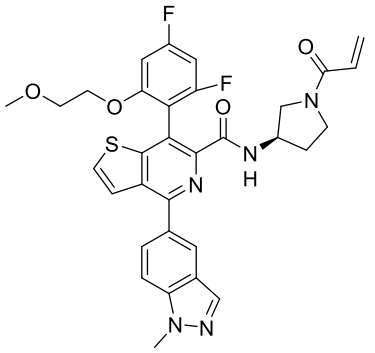
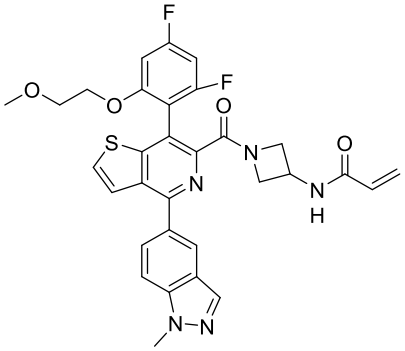
Tabla 1. Compuestos seleccionados de la presente divulgación.

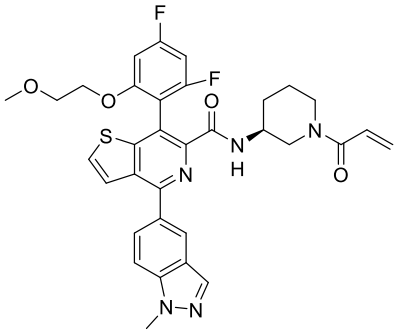
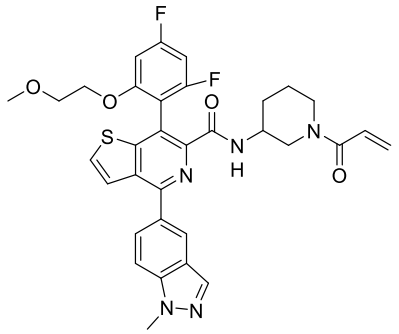
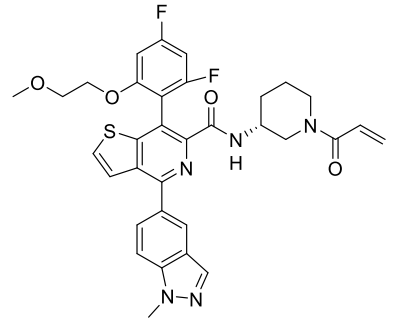
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
1		LCMS m/z [M+1]: 595,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 1H), 6,65 - 6,33 (m, 1H), 6,25 - 6,05 (m, 2H), 5,71 - 5,52 (m, 1H), 4,34

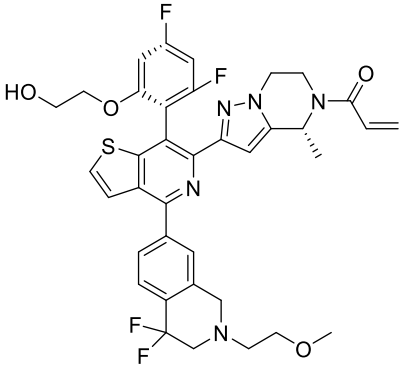
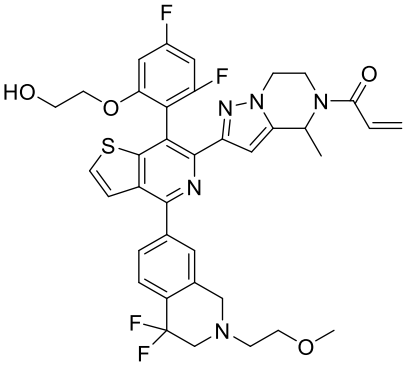
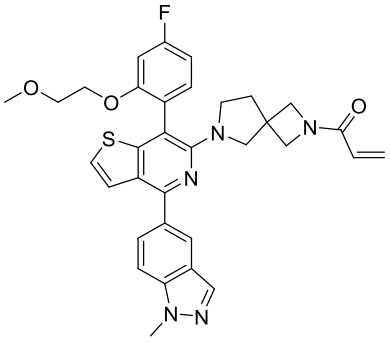
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		- 4,10 (m, 3H), 4,10 - 3,86 (m, 6H), 3,85 - 3,72 (m, 1H), 3,69 - 3,60 (m, 1H), 3,12 - 2,95 (m, 2H), 1,55 - 1,32 (m, 2H).
2		LCMS m/z [M+1]: 509,4 ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8,16 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,99-7,96 (m, 2H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,24-7,20 (m, 2H), 6,89 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H), 6,76-6,73 (m, 1H), 6,70-6,68 (m, 2H), 6,40-6,35 (m, 1H), 6,23-6,16 (m, 1H), 5,72 (dd, *J* = 10,2, 2,0 Hz, 1H), 5,59 (s, 1H), 5,16-5,09 (m, 1H), 4,65-4,51 (m, 3H), 4,45-4,41 (m, 1H), 3,70 (s, 3H).
3		LCMS m/z [M+1]: 722,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,34 - 6,23 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,40 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 3H), 3,86 - 3,69(m, 5H), 3,63 - 3,48 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).

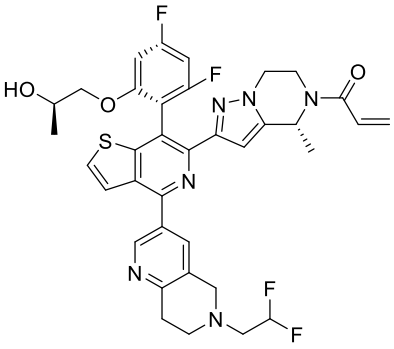
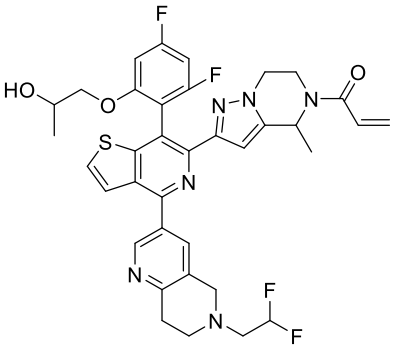
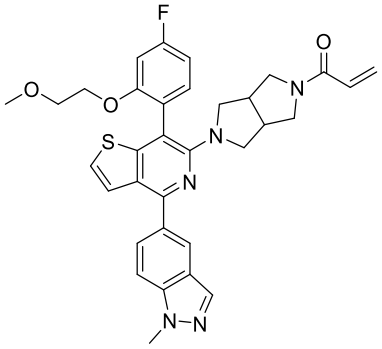
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
4		LCMS m/z [M+1]: 618,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,82 – 7,70 (m, 2H), 6,88 (d, J = 3,5 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,66 – 6,50 (m, 1H), 6,36 – 6,25 (m, 1H), 5,81 – 5,71 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 17,5, 10,8 Hz, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 7,3, 3,7 Hz, 2H), 4,01 – 3,89 (m, 1H), 3,83 – 3,58 (m, 3H), 3,52 – 3,45 (m, 2H), 3,08 (dd, J = 5,5, 1,9 Hz, 3H), 2,31 – 2,08 (m, 2H).
4a		
5		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,94 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 8,4, 6,6 Hz, 1H), 7,12 (dd, J = 11,0, 2,2 Hz, 1H), 6,94 (td, J = 8,2, 2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,29 (m, 1H), 6,22 (dd, J = 17,0, 2,0 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,0, 2,0 Hz, 1H), 4,29 - 4,24 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,16 - 4,13 (m, 1H), 3,98 (s, 2H), 3,74 (s, 2H), 3,58 (t, J = 4,0 Hz, 2H),

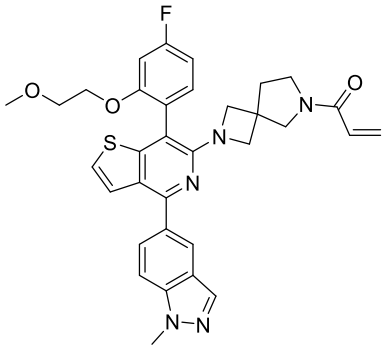
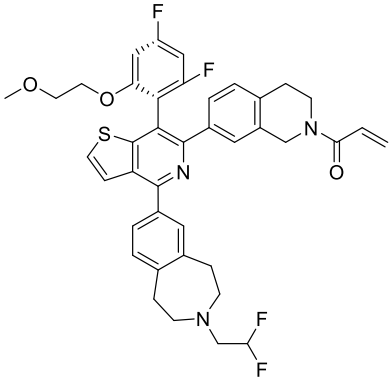
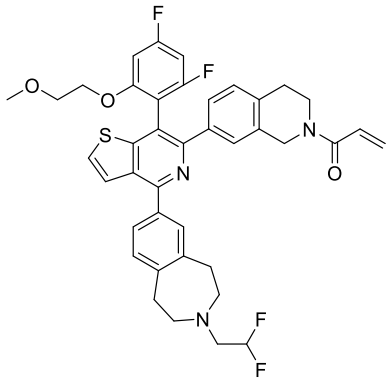
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,18 (s, 3H), 1,76 - 1,73 (m, 4H).
6		LCMS m/z [M+1]: 604,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 – 7,72 (m, 2H), 6,87 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,80 – 6,69 (m, 1H), 6,40 – 6,21 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 10,0, 2,2 Hz, 1H), 4,82 – 4,70 (m, 1H), 4,60 (dd, J = 15,2, 8,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,28 (m, 2H), 4,21 – 4,07 (m, 6H), 3,53 – 3,43 (m, 2H), 3,07 (s, 3H).
7		LCMS m/z [M+1]: 736,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 9,6 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,79 (m, 2H), 6,78 - 6,70 (m, 1H), 6,36 - 6,21 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,87 - 5,79 (m, 1H), 5,77 - 5,41 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,18 - 4,00 (m, 5H), 3,88 - 3,81 (m, 2H), 3,59 - 3,51 (m, 2H), 3,47 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,52 - 1,30 (m, 3H).
7a		

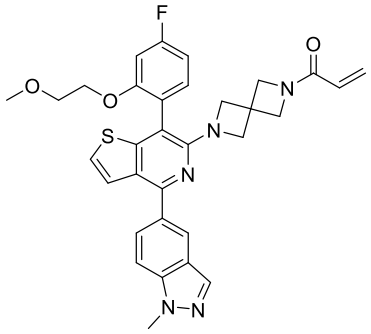
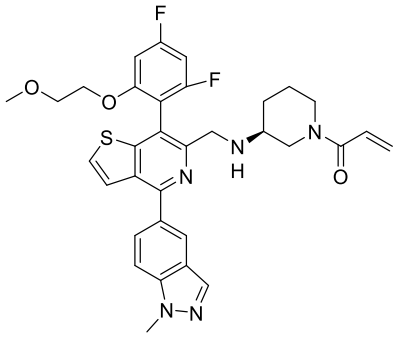
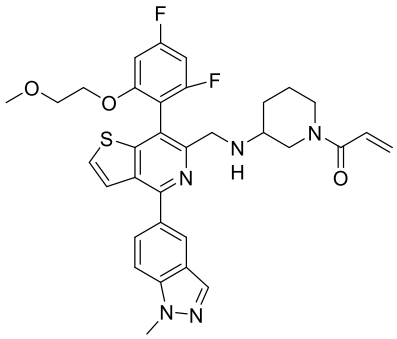
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
8		LCMS m/z [M+1]: 618,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,63 (dd, J = 5,8, 2,2 Hz, 2H), 6,83 – 6,71 (m, 1H), 6,63 (dd, J = 12,8, 5,7 Hz, 1H), 6,54 – 6,32 (m, 1H), 6,21 – 6,08 (m, 1H), 5,62 (ddd, J = 9,1, 4,3, 1,7 Hz, 1H), 4,40 (ddd, J = 19,3, 10,2, 5,9 Hz, 1H), 4,04 (s, 3H), 3,99 (dd, J = 7,4, 3,6 Hz, 2H), 3,88 – 3,67 (m, 1H), 3,68 – 3,40 (m, 3H), 3,40 – 3,30 (m, 2H), 2,94 (dd, J = 5,4, 2,0 Hz, 3H), 2,23 – 1,91 (m, 2H).
9		LCMS m/z [M+1]: 604,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 8,15 – 8,10 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 16,5, 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 10,2, 5,5 Hz, 1H), 7,66 (t, J = 5,1 Hz, 1H), 7,58 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,98 (s, 1H), 6,64 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 6,30 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,13 – 6,02 (m, 1H), 5,65 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,48 – 4,26 (m, 2H), 4,21 – 3,93 (m, 6H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,54 – 3,44 (m, 1H), 3,16 (d, J = 7,7 Hz, 3H).

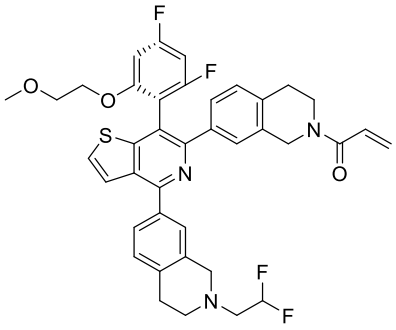
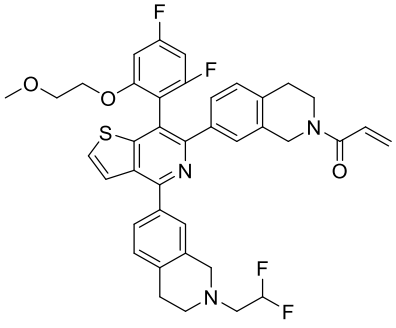
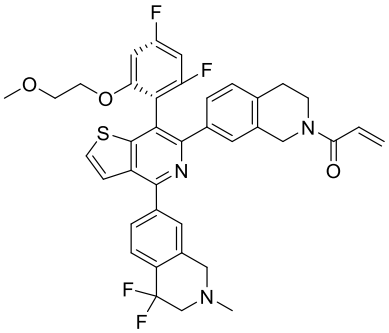
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
10		LCMS m/z [M+1]: 632,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 15,6, 6,4 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 6,74 (qd, J = 17,0, 10,7 Hz, 2H), 6,11 (t, J = 19,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,56 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 10,1, 5,7 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 47,3, 23,3 Hz, 2H), 3,70 (dd, J = 46,7, 32,1 Hz, 2H), 3,58 – 3,45 (m, 3H), 3,08 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 2,02 (s, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,64 (s, 1H).
10a		
11		LCMS m/z [M+1]: 632,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,91 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 15,4, 6,6 Hz, 2H), 6,89 (t, J = 10,2 Hz, 1H), 6,74 (qd, J = 17,1, 10,7 Hz, 2H), 6,11 (dd, J = 22,3, 17,2 Hz, 1H), 5,73 – 5,56 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,12 (dd, J = 10,2, 5,7 Hz, 2H), 3,94 (dd, J = 48,1, 23,8 Hz, 2H), 3,84 – 3,58 (m, 2H), 3,58 – 3,43 (m, 3H), 3,08 (d, J = 11,3 Hz, 3H), 2,01 (s, 1H), 1,83 (s, 2H), 1,64 (s, 1H).

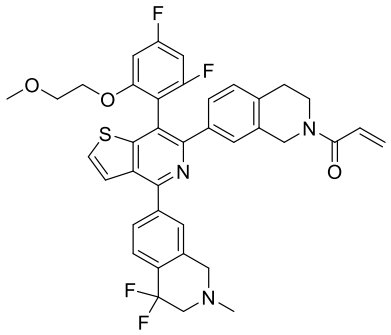
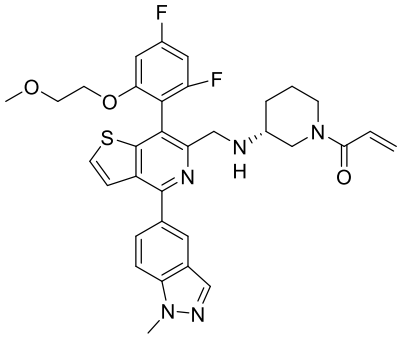
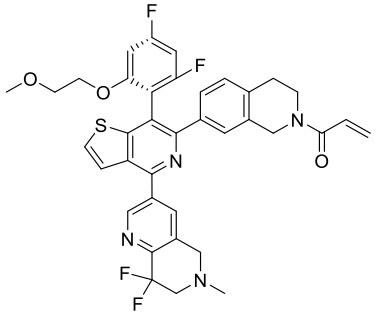
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
12		LCMS m/z [M+1]: 722,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,98 - 7,90 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,34 - 6,23 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,40 (m, 1H), 4,37 (s, 2H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,01 (t, J = 4,4 Hz, 3H), 3,86 - 3,69(m, 5H), 3,63 - 3,48 (m, 3H), 3,44 (s, 3H), 3,37 - 3,31 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).
12a		
13		LCMS m/z [M+1]: 626,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 6,80 - 6,54 (m, 1H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,79 - 5,59 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,35 (m, 7H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 4H), 1,93 - 1,50 (m, 6H).

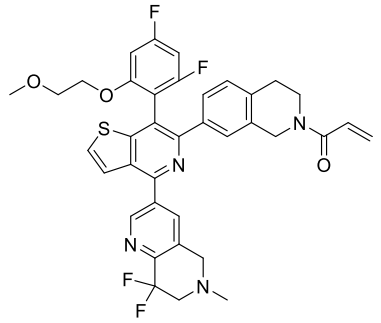
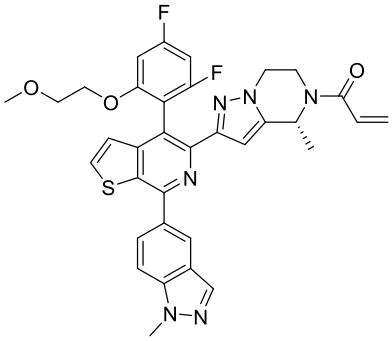
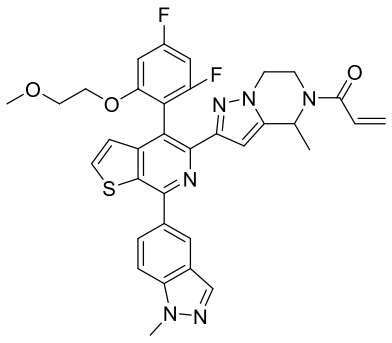
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
14		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,77 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,17 - 5,98 (m, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 5,75 - 5,37 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,08 - 3,93 (m, 1H), 3,90 - 3,82 (m, 1H), 3,80 - 3,64 (m, 2H), 3,22 (s, 4H), 3,20 - 3,07 (m, 3H), 1,56 - 1,34 (m, 3H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
14a		
15		LCMS m/z [M+1]: 598,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 – 7,39 (m, 3H), 7,08 – 7,00 (m, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,59 – 6,48 (m, 1H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 5,74 (dd, J = 10,4, 1,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,06 (m, 5H), 3,88 – 3,61 (m, 4H), 3,58 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,54 – 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,33 (m, 2H), 3,21 (d, J = 8,0 Hz, 3H), 3,12 – 2,95 (m, 2H).

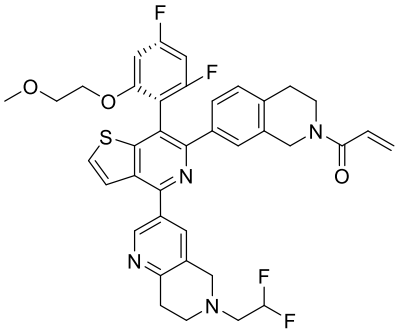
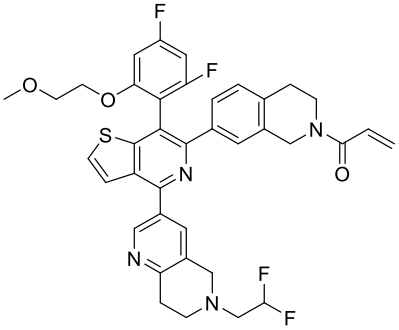
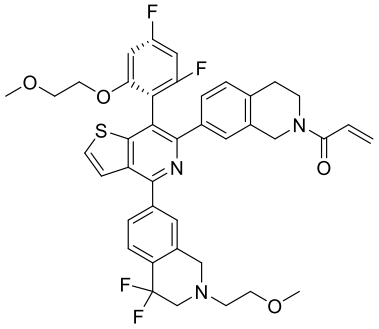
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
16		LCMS m/z [M+1]: 598,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (dd, J = 5,6, 0,8 Hz, 1H), 7,38 – 7,31 (m, 1H), 7,24 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,60 – 6,49 (m, 1H), 6,25 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,67 (m, 1H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,17 – 4,10 (m, 4H), 3,80 – 3,54 (m, 9H), 3,48 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 3,19 (d, J = 1,0 Hz, 3H), 2,14 (t, J = 6,7 Hz, 1H), 2,06 (t, J = 7,0 Hz, 1H).
17		LCMS m/z [M+1]: 716,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,57 (dd, J = 19,3, 4,0 Hz, 4H), 7,34 – 7,10 (m, 3H), 6,97 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 6,80 – 6,65 (m, 2H), 6,57 – 6,46 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 16,8, 6,5 Hz, 1H), 5,92 (tt, J = 56,0, 4,1 Hz, 1H), 5,67 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 18,7 Hz, 2H), 4,01 – 3,82 (m, 2H), 3,73 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,05 – 2,62 (m, 15H).
17a		

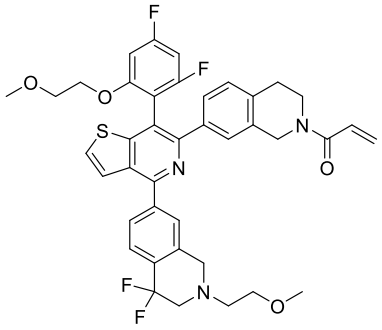
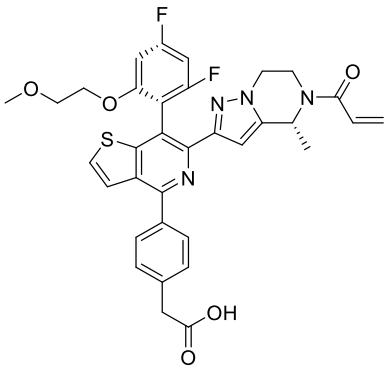
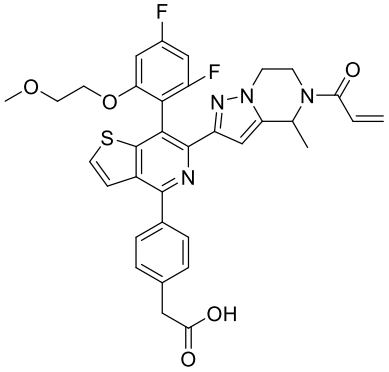
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
18		LCMS m/z [M+1]: 584,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,8 Hz 1H), 7,46 (d, J = 5,64 Hz 1H), 7,32 (dd, J = 8,3, 6,9 Hz, 1H), 7,25 (d, J = 5,64 Hz, 1H), 7,32 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,86-6,81 (m, 1H), 6,30-6,16 (m, 2H), 5,69 (dd, J = 9,9, 2,4 Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,24-4,19 (m, 1H), 4,14-4,09 (m, 6H), 3,95-3,85 (m, 4H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,16 (s, 3H).
19		LCMS m/z [M+1]: 618,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,10 – 8,00 (m, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 6,99 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,62 (ddd, J = 86,9, 16,8, 10,7 Hz, 1H), 6,11 (dd, J = 38,5, 17,0 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 85,3, 10,6 Hz, 1H), 4,38 – 3,80 (m, 9H), 3,51 (dd, J = 11,3, 6,1 Hz, 2H), 3,31 – 2,94 (m, 5H), 2,81 (dd, J = 48,2, 35,8 Hz, 2H), 2,00 – 1,70 (m, 2H), 1,51 – 1,39 (m, 2H).
19a		

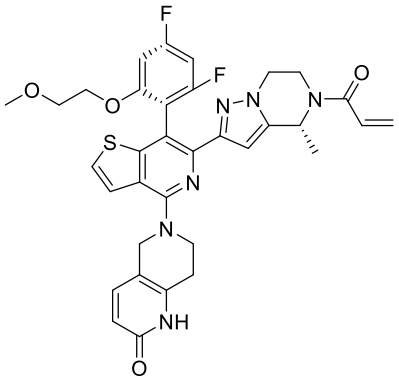
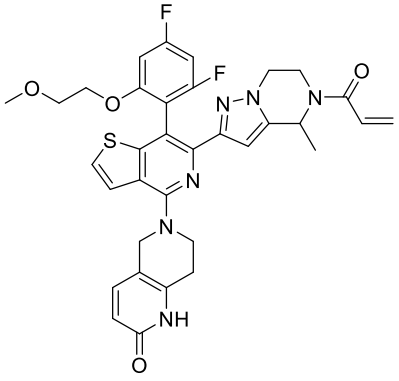
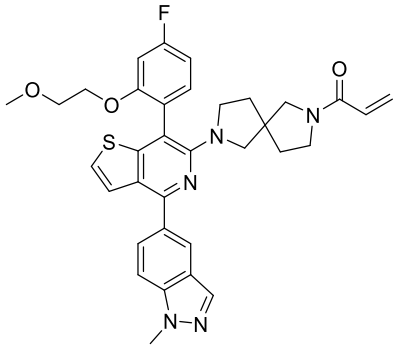
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
20		LCMS m/z [M+1]: 702,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 7,65 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 7,28 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,09 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 18,4, 8,0 Hz, 2H), 6,63 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,25 (dd, J = 16,0, 6,6 Hz, 1H), 6,14 – 5,95 (m, 1H), 5,79 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 4,04 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,85 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,50 (s, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,07 – 2,86 (m, 8H).
20a		
21		LCMS m/z [M+1]: 688,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,09 – 7,97 (m, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 26,3, 15,7 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 10,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 4,68 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 4,22 – 4,00 (m, 4H), 3,93 –

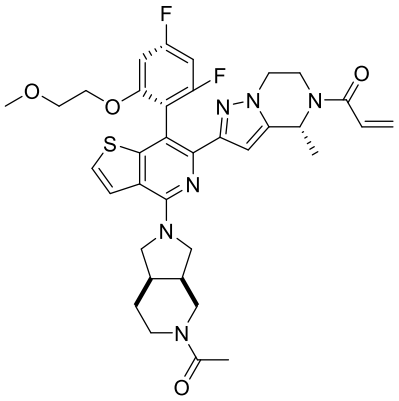
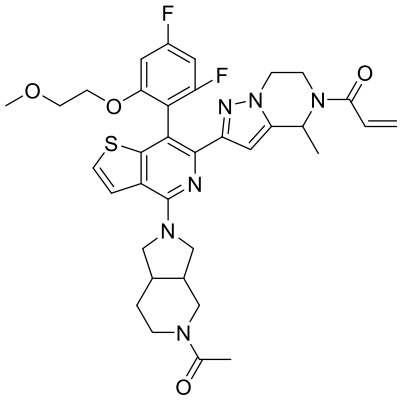
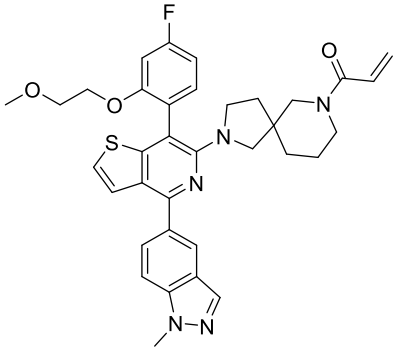
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,82 (m, 2H), 3,51 (dd, J = 5,2, 3,5 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 8,6 Hz, 6H), 2,93 (d, J = 16,9 Hz, 2H).
21a		
22		LCMS m/z [M+1]: 618,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,05 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,88 – 7,66 (m, 3H), 6,99 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81 – 6,47 (m, 1H), 6,11 (dd, J = 38,8, 16,8 Hz, 1H), 5,60 (dd, J = 85,5, 10,1 Hz, 1H), 4,44 – 3,71 (m, 9H), 3,52 (s, 2H), 3,28 – 2,96 (m, 5H), 2,93 – 2,59 (m, 2H), 1,95 – 1,69 (m, 2H), 1,50 – 1,35 (m, 2H).
23		LCMS m/z [M+1]: 689,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 7,36 – 7,25 (m, 1H), 7,17 – 7,06 (m, 1H), 6,84 (dt, J = 17,8, 9,0 Hz, 2H), 6,66 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,34 – 6,17 (m, 1H), 5,79 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,74 (d, J = 21,7 Hz, 2H), 4,16 – 3,95 (m, 2H), 3,94 – 3,76 (m, 4H), 3,49 (s, 2H), 3,28 (d, J = 12,0

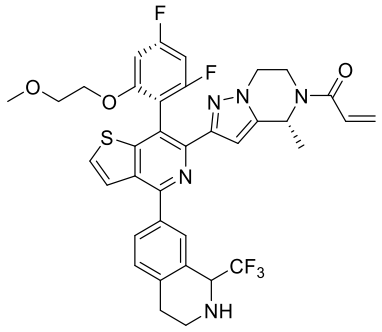
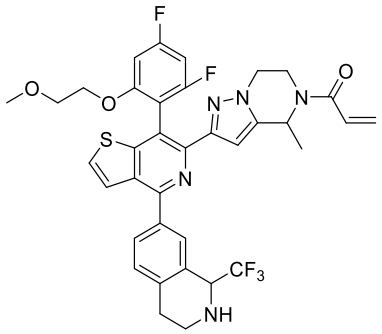
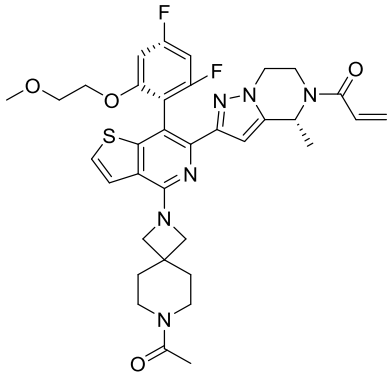
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		Hz, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 3H), 2,97 – 2,85 (m, 2H), 2,60 (s, 3H).
23a		
24		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,33 (dd, J = 5,6, 1,6 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,19 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,74 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,04 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,70 - 5,48 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,09 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,54 - 1,33 (m, 3H).
24a		

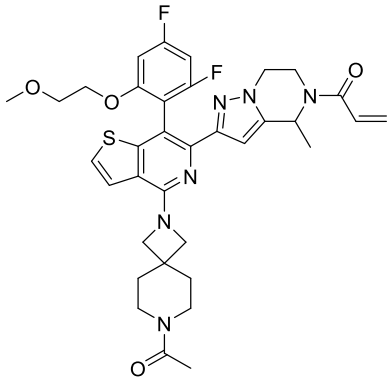
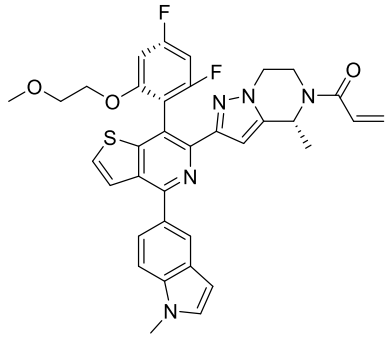
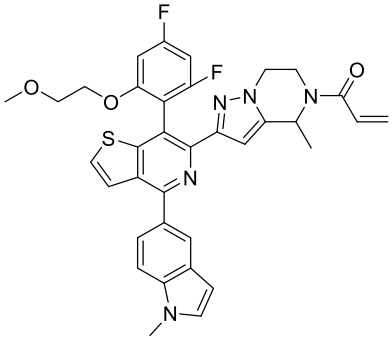
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
25		LCMS m/z [M+1]: 703,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,18 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (dd, J = 7,8, 4,6 Hz, 1H), 6,80 – 6,66 (m, 2H), 6,53 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,17 – 5,85 (m, 2H), 5,68 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 21,2 Hz, 2H), 4,04 – 3,82 (m, 4H), 3,74 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,12 – 2,66 (m, 11H).
25a		
26		LCMS m/z [M+1]: 732,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,70 – 7,63 (m, 2H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,17 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01 – 6,95 (m, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 2H), 6,55 – 6,48 (m, 1H), 6,13 (dd, J = 16,5, 5,6 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 21,0 Hz, 2H), 3,99 – 3,82 (m, 4H), 3,78 – 3,72 (m, 2H), 3,56 (t, J = 5,3 Hz, 2H), 3,38 (s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,17 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 3,02 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,85 – 2,74

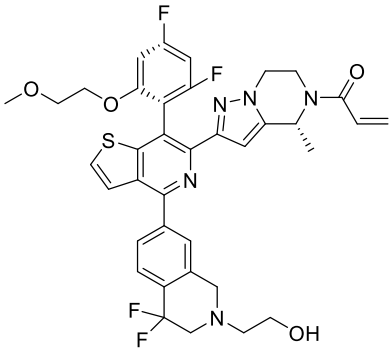
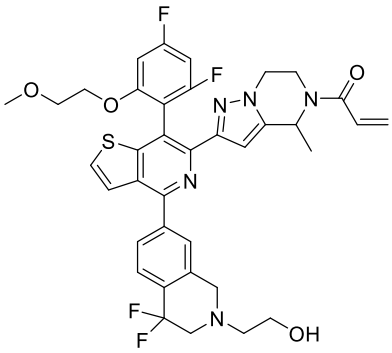
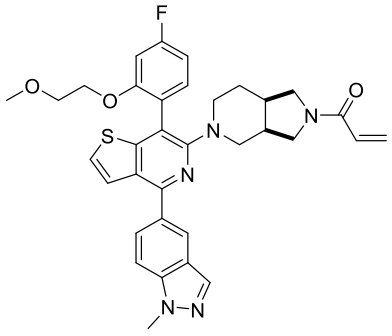
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		(m, 4H).
26a		
27		LCMS m/z [M+1]: 645,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 -7,94 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,61 (m, 2H), 7,02 - 6,96 (m, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 6,37 - 6,26 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 5,75 - 5,46 (m, 1H), 5,03 - 4,89 (m, 2H), 4,56 - 4,36 (m, 1H), 4,36 – 4,29 (m, 1H), 4,20 - 4,06 (m, 3H), 3,82 (s, 2H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
27a		

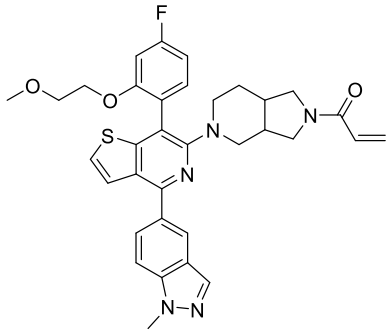
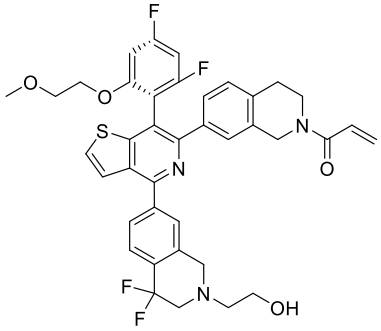
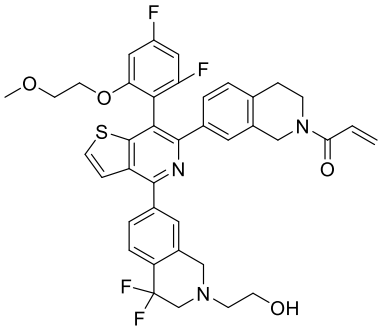
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
28		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,90 - 7,75 (m, 2H), 7,56 (d, J = 9,3, 1H), 6,96 - 6,88 (m, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 6,88 - 6,70 (m, 1H), 6,50 (d, J = 9,6, 1H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,86 - 5,79 (m, 1H), 5,75 - 5,54 (m, 1H), 5,69 (s, 3H), 4,27 - 4,35 (m, 1H), 4,20 - 4,13 (m, 1H), 4,10 - 4,04 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,4, 2H), 3,14 - 3,07 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,50 - 1,34 (m, 3H).
28a		
29		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,52 – 7,38 (m, 3H), 7,10 – 7,01 (m, 1H), 6,91 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 – 6,44 (m, 1H), 6,31 – 6,20 (m, 1H), 5,74 (t, J = 11,8 Hz, 1H), 4,31 – 4,05 (m, 5H), 3,67 – 3,35 (m, 10H), 3,20 (d, J = 2,7 Hz, 3H), 2,10 - 1,85 (m, 4H).

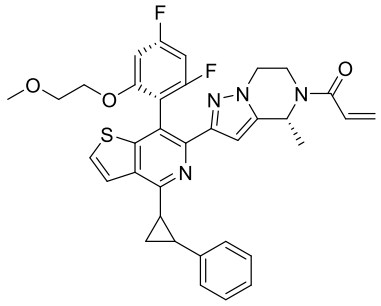
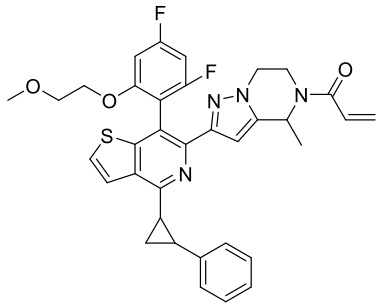
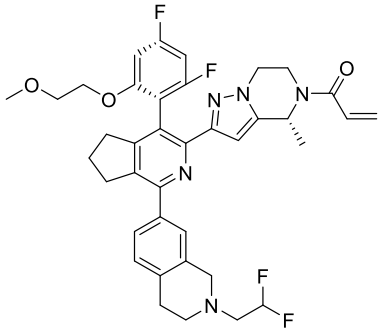
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
30		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (dd, J = 8,0, 5,8 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 5,7, 3,2 Hz, 1H), 7,04 – 8,02 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,41 (m, 2H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 3,96 (m, 7H), 3,88 – 3,75 (m, 3H), 3,47 – 3,38 (m, 4H), 3,06 (d, J = 7,5 Hz, 3H), 2,81 (s, 2H), 2,23-2,15 (m, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H).
30a		
31		LCMS m/z [M+1]: 626,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,94 - 7,87 (m, 1H), 7,87 - 7,80 (m, 1H), 7,55 - 7,37 (m, 3H), 7,09 - 7,02 (m, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 1H), 6,80 - 6,54 (m, 1H), 6,23 - 6,09 (m, 1H), 5,79 - 5,59 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,16 - 4,07 (m, 1H), 3,73 - 3,66 (m, 1H), 3,65 - 3,35 (m, 7H), 3,36 - 3,33 (m, 1H), 3,23 - 3,08 (m, 4H), 1,93 - 1,50 (m, 6H).

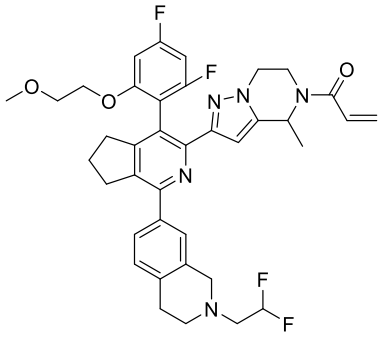
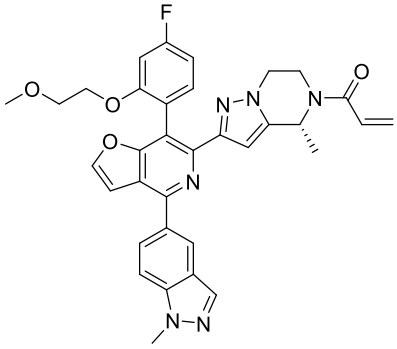
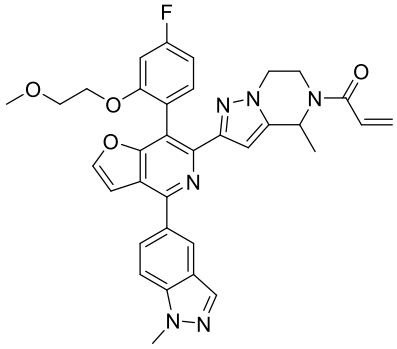
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
32		LCMS m/z [M+1]: 710,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 - 8,01 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 - 7,63 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 6,37 - 6,21 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,76 - 5,42 (m, 2H), 4,59 - 4,28 (m, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,16 - 3,94 (m, 3H), 3,70 - 3,60 (m, 1H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,43 (dd, J = 8,0, 4,5 Hz, 2H), 3,29 - 3,23 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,55 - 1,31 (m, 3H).
32a		
33		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 6,64 - 6,57 (m 1H), 6,34 – 6,21 (m, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,36 (m, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 5H), 4,10 – 3,93 (m, 3H), 3,66 – 3,52 (m, 4H), 3,41 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 1,96 – 1,82 (m, 4H), 1,50 – 1,32 (m, 3H).

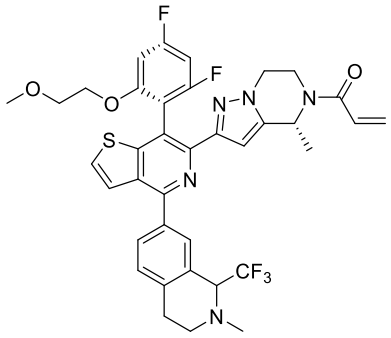
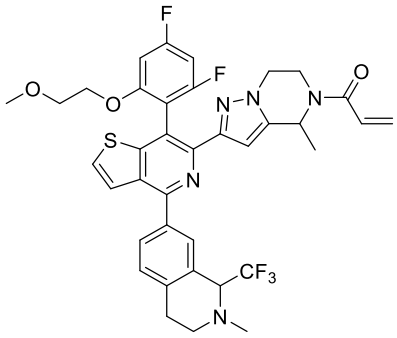
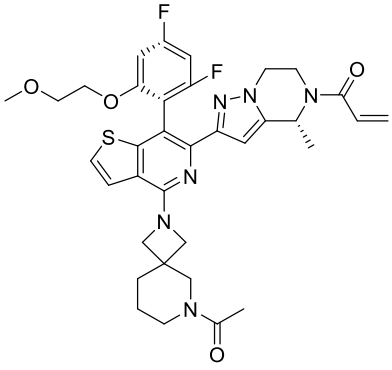
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
33a		
34		LCMS m/z [M+1]: 640,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,83 – 7,76 (m, 2H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 – 6,84 (m, 2H), 6,74 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,65-5,59 (m, 1H), 4,41 (dd, J = 13,0, 2,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,09 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,36 – 3,30 (m, 5H), 3,11 (d, J = 9,4 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H).
34a		

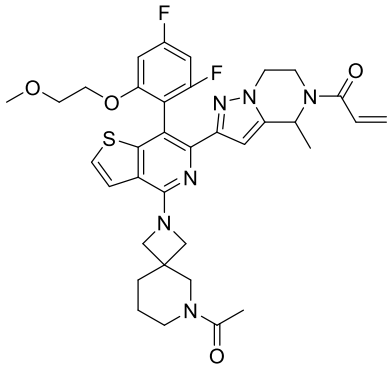
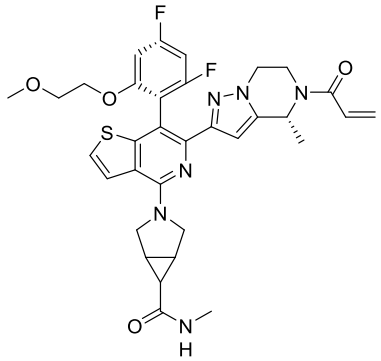
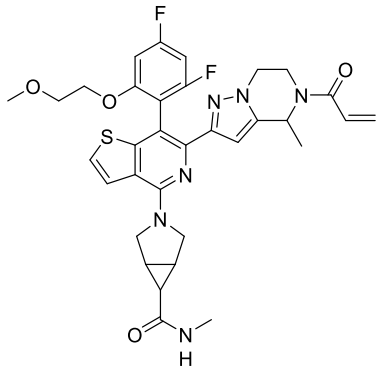
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
35		LCMS m/z [M+1]: 722,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,02-7,95 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 2H), 6,76 - 6,66 (m, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,39(m, 1H), 4,56 (s, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 4H), 3,98 - 3,84 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,39 - 3,33 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,54 - 1,33 (m, 3H).
35a		
36		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 – 7,95 (m, 1H), 7,71 – 7,65 (m, 1H), 7,59 – 7,52 (m, 1H), 7,43 – 7,23 (m, 2H), 7,08 – 6,95 (m, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 1H), 6,60 – 6,36 (m, 1H), 6,32 – 6,19 (m, 1H), 5,81– 5,66 (m, 1H), 4,28 – 4,02 (m, 5H), 3,61 – 3,32 (m, 6H), 3,28 – 3,04 (m, 5H), 3,02 – 2,88 (m, 1H), 2,41 – 2,11 (m, 2H), 1,67 – 1,48 (m, 1H), 1,35 – 1,22 (m, 1H).

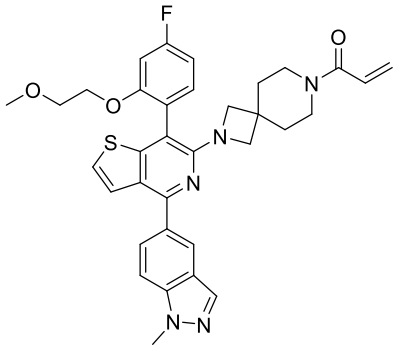
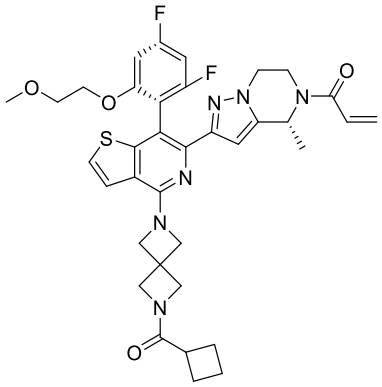
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
36a		
37		LCMS m/z [M+1]: 718,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,72 – 7,62 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 6,79 – 6,67 (m, 2H), 6,52 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 16,7, 7,6 Hz, 1H), 5,68 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 21,1 Hz, 2H), 3,91 (d, J = 34,2 Hz, 4H), 3,79 – 3,66 (m, 4H), 3,38 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 3,20 – 3,10 (m, 2H), 3,02 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 2,83 – 2,72 (m, 4H).
37a		

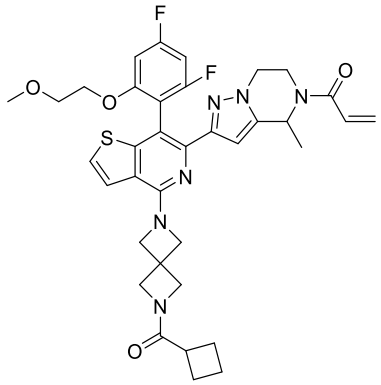
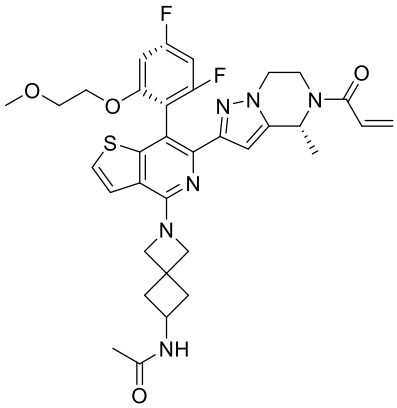
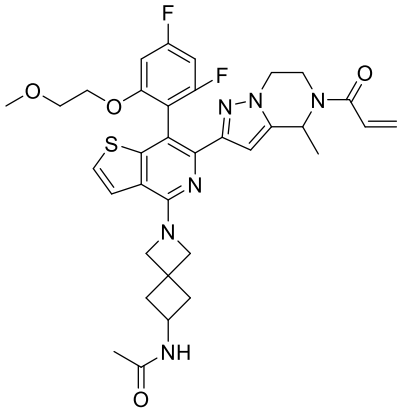
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
38		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 – 7,71 (m, 2H), 7,44 – 7,17 (m, 5H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,78 – 6,67 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 84,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,24 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 3H), 3,76 (s, 1H), 3,43 (dd, J = 9,1, 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,00 – 2,88 (m, 2H), 2,25 – 2,10 (m, 1H), 1,80 – 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 3H).
38a		
39		LCMS m/z [M+1]: 690,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (s, 1H), 5,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 2H), 4,22 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,10 – 3,95 (m, 3H), 3,63 – 3,47 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,19 – 3,15 (m, 3H), 3,13 (s, 4H), 3,01 – 2,71 (m, 4H), 2,15 – 2,07 (m, 2H), 1,36 – 1,25 (m, 2H), 1,23 – 1,16 (m, 3H).

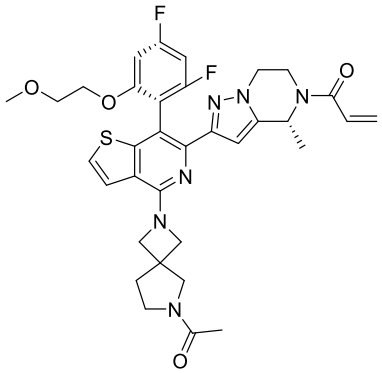
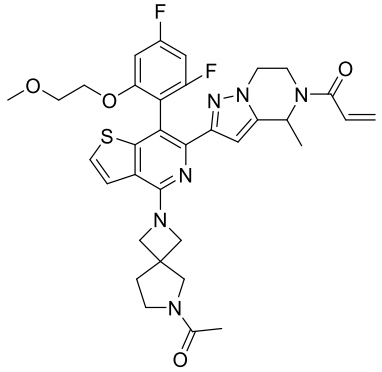
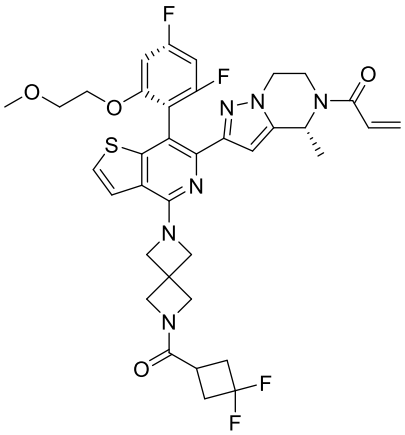
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
39a		
40		LCMS m/z [M+1]: 607,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,29 - 8,23 (m, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 - 7,20 (m, 2H), 6,96 - 6,75 (m, 3H), 6,40 - 6,21 (m, 1H), 5,94 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73-5,35 (m, 1H), 4,29 - 4,20 (m, 1H), 4,20 - 3,98 (m, 5H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,44 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 3H).
40a		

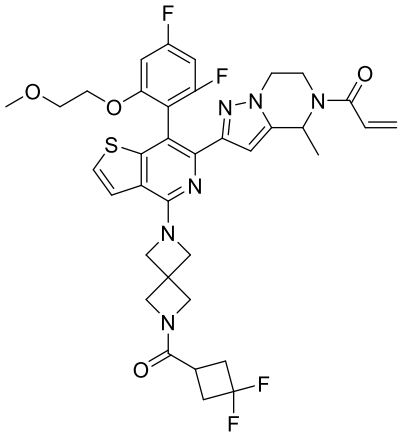
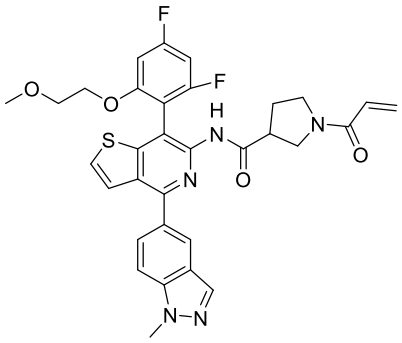
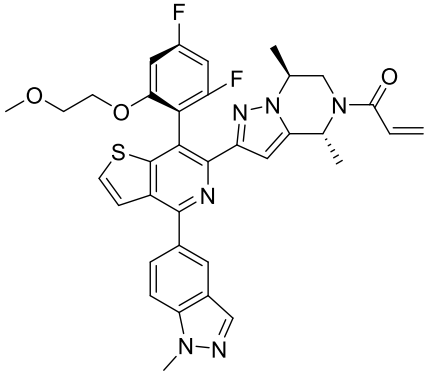
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
41		LCMS m/z [M+1]: 724,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 - 7,82 (m, 3H), 7,74 (dd, J = 1,24, 5,6 Hz, 1H), 7,60 - 7,51 (m, 1H), 6,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,74 (m, 2H), 6,36 - 6,23 (m, 1H), 6,11 - 5,92 (m, 1H), 5,89 - 5,79 (m, 1H), 5,78 - 5,35 (m, 1H), 4,81 - 4,61 (m, 1H), 4,59 - 4,35 (m, 1H), 4,33 - 4,20 (m, 1H), 4,19 - 3,95 (m, 3H), 3,89 - 3,61 (m, 1H), 3,49 - 3,36 (m, 3H), 3,15 - 3,00 (m, 5H), 2,94 - 2,81 (m, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,74 - 2,65(m, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 3H).
41a		
42		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 - 7,79 (m, 2H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,87 - 5,80 (m, 1H), 5,77 - 5,67 (m, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 5H), 4,22 - 4,04 (m, 3H), 3,92 - 3,78 (m, 2H), 3,62 - 3,50 (m, 2H), 3,46 - 3,40 (m, 2H), 3,14 - 3,04 (m, 3H), 2,21 (s, 1H), 2,17 (s, 2H), 2,10 - 2,02 (m, 2H), 1,79 - 1,62 (m, 2H), 1,48 - 1,31 (m, 3H).

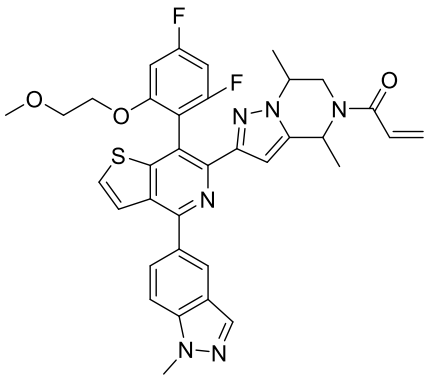
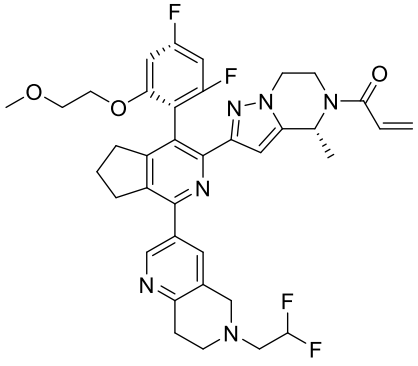
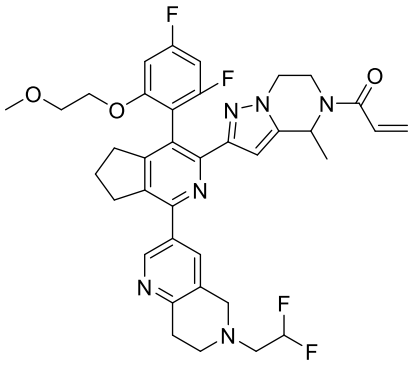
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
42a		
43		LCMS m/z [M+1]: 649,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,73 - 5,42 (m, 2H), 5,41 - 5,36 (m, 5H), 4,20 - 4,11 (m, 3H), 3,48 - 3,41 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,47 (s, 2H), 1,63 - 1,62 (m, 1H), 1,42 - 1,39 (m, 3H).
43a		

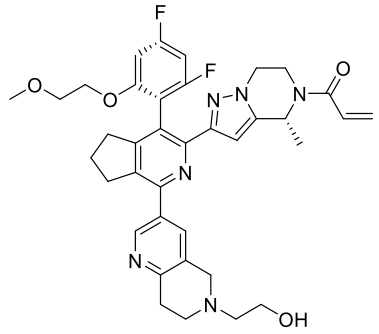
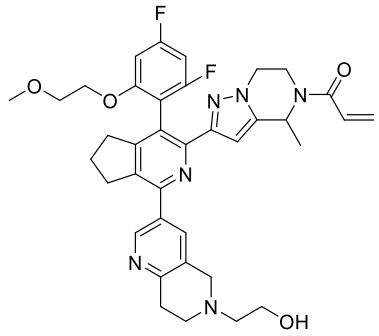
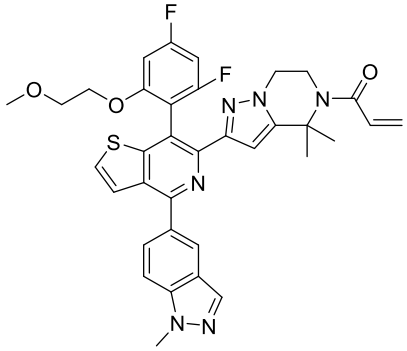
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
44		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,98 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,33 (dd, J = 8,2, 6,9 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (dd, J = 11,1, 2,4 Hz, 1H), 6,81 (td, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,72 - 6,68 (m, 1H), 6,14 (dd, J = 16,8, 2,0 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 4,23 – 4,03 (m, 5H), 3,66 – 3,40 (m, 10H), 3,17 (s, 3H), 1,72 - 1,68 (m, 4H).
45		LCMS m/z [M+1]: 689,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,87 - 6,71 (m, 2H), 6,78 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,70 -5,41 (m, 1H), 4,95 (s, 5H), 4,51 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 13,0, 2,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,32 -2,11 (m, 4H), 2,09 - 1,83 (m, 2H), 1,52 - 1,28 (m, 3H).

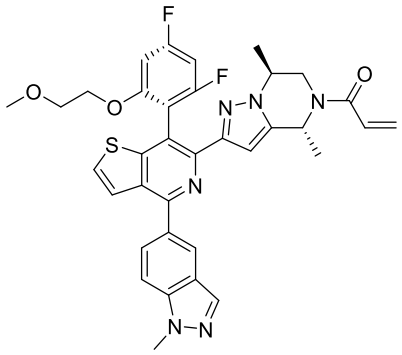
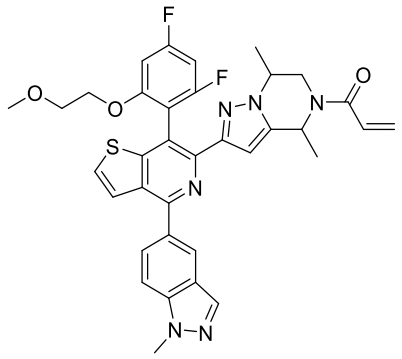
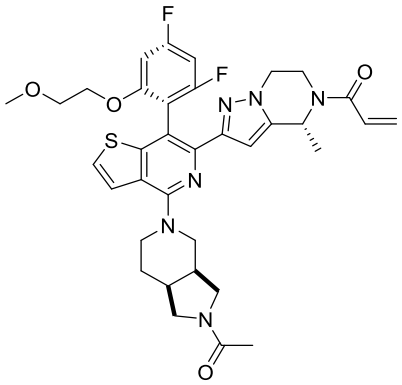
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
45a		
46		LCMS m/z [M+1]: 663,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,54 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,75 (m, 2H), 6,68 - 6,56 (m, 1H), 6,35 - 6,17 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,35 (m, 1H), 4,58 - 4,49 (m, 2H), 4,46 - 4,34 (m, 2H), 4,31 - 4,13 (m, 2H), 4,10 - 3,87 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,72 - 2,61 (m, 2H), 2,31 - 2,19 (m, 2H), 1,92 (s, 3H), 1,49 - 1,31 (m, 3H).
46a		

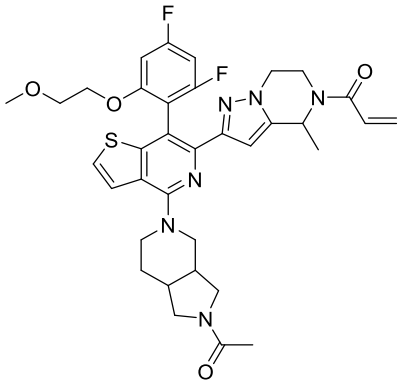
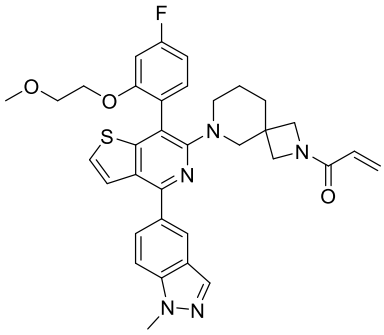
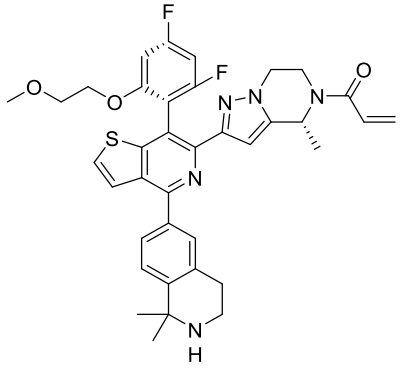
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
47		LCMS m/z [M+1]: 663,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 - 7,86 (m, 1H), 7,85 - 7,78(m, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,72 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,70-5,41 (m, 1H), 4,82 - 4,64 (m, 4H), 4,39 - 4,31 (m, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 2H), 3,89 (s, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,68 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,45 - 3,39 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,43 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 2,34 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 2,09 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,51 - 1,28 (m, 3H).
47a		
48		LCMS m/z [M+1]: 725,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,68 - 5,49 (m, 1H), 4,96 (s, 4H), 4,51 (s, 2H), 4,36 (dd, J = 13,0, 2,9 Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 3H), 3,46 – 3,38 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,01-

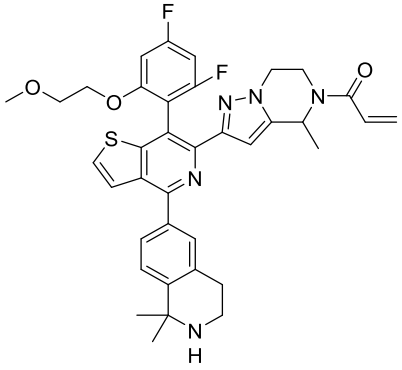
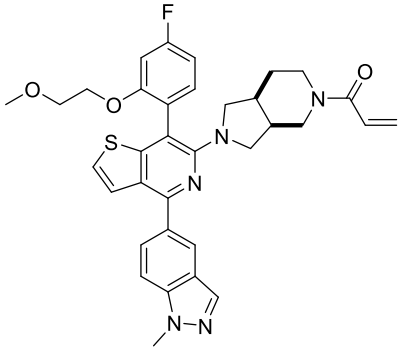
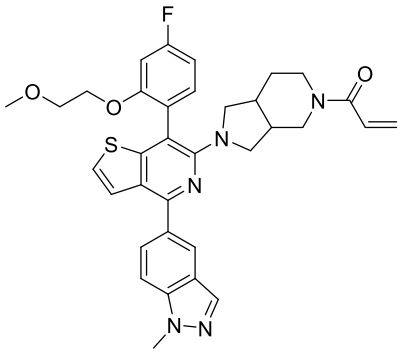
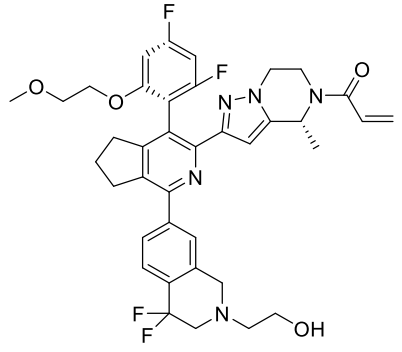
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2,98 (m, 1H), 2,80 -2,76 (m, 4H), 1,52 - 1,36 (m, 3H).
48a		
49		LCMS m/z [M+1]: 618,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,77 – 7,71 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 6,61 – 6,44 (m, 1H), 6,25 (ddd, J = 16,8, 5,5, 1,9 Hz, 1H), 5,72 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 4,26 – 4,05 (m, 5H), 3,78 – 3,41 (m, 6H), 3,25 – 3,10(m, 4H), 2,20 – 1,95 (m, 2H).
50		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,91 (m, 2H), 6,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,48 (m, 1H), 4,64 - 4,52 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,16 - 4,09 (m,

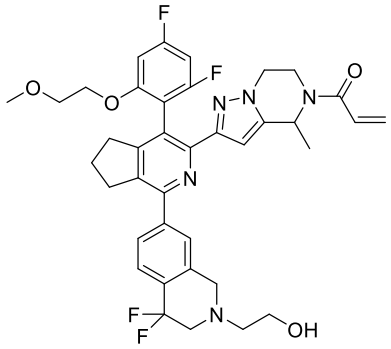
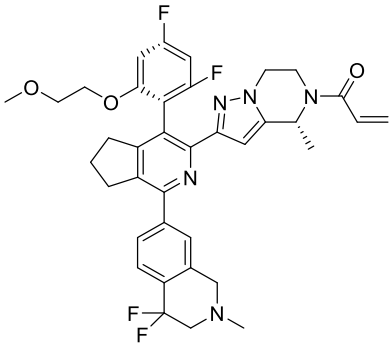
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 4,05 - 3,98 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,54 - 1,39 (m, 3H), 1,34 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
50a		
51		LCMS m/z [M+1]: 691,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,79 – 6,65 (m, 2H), 6,50 (t, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,23 – 5,82 (m, 3H), 5,76 – 5,68 (m, 1H), 5,46 (d, J = 82,5 Hz, 1H), 4,29 (s, 1H), 4,14 – 3,77 (m, 6H), 3,64 (s, 1H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,17 – 3,05 (m, 5H), 3,05 – 2,85 (m, 6H), 2,82 – 2,70 (m, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 1H), 2,08 – 1,94 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).
51a		

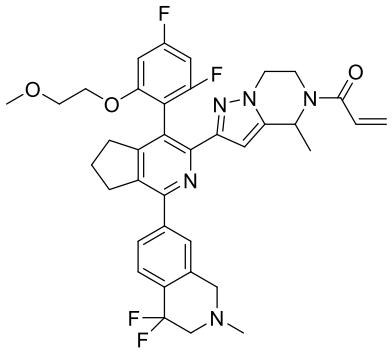
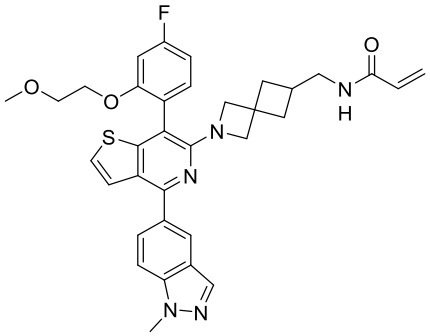
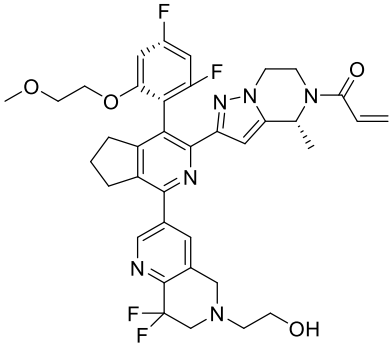
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
52		LCMS m/z [M+1]: 671,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,74 (d, J = 10,3 Hz, 2H), 6,55 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 72,9 Hz, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,19 – 3,86 (m, 6H), 3,81 – 3,53 (m, 3H), 3,50 – 3,28 (m, 6H), 3,19 – 3,03 (m, 5H), 2,85 (dd, J = 16,4, 8,4 Hz, 1H), 2,69 (dd, J = 15,8, 8,6 Hz, 1H), 2,16 – 1,99 (m, 2H), 1,29 (s, 3H).
52a		
53		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,11 - 8,06 (m, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 3H), 6,90 - 6,82 (m, 1H), 6,80 - 6,66 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,11 (dd, J = 16,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 4,20 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,12-4,05 (m, 1H), 4,01 - 3,94 (m, 1H), 3,93 - 3,87 (m, 2H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,77 (s, 3H), 1,75 (s, 3H).

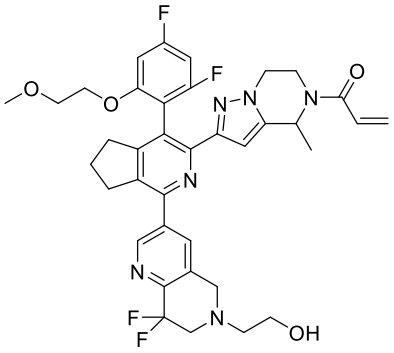
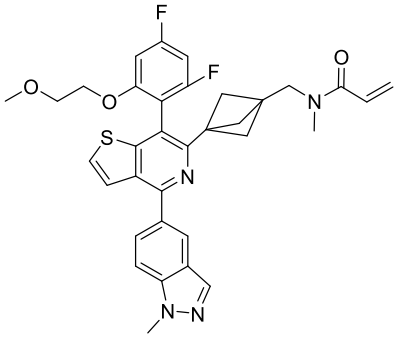
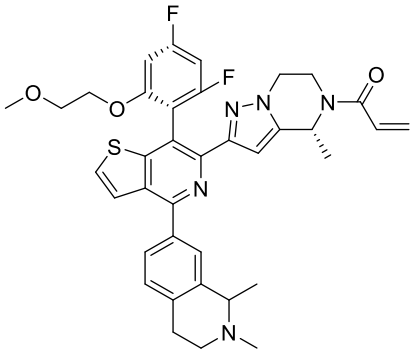
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
54		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (d, J = 0,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,80 - 7,67 (m, 3H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,27 - 6,18 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,43 (m, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,99 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 3H).
54a		
55		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81-7,67 (m, 2H), 6,95 - 6,78 (m, 2H), 6,77 - 6,66 (m, 1H), 6,34 - 6,19 (m, 1H), 5,95 - 5,87 (m, 1H), 5,85 - 5,77 (m, 1H), 5,72 - 5,41 (m, 1H), 4,54 - 4,31 (m, 1H), 4,31 - 4,21 (m, 1H), 4,21 – 3,97 (m, 4H), 3,95 – 3,81 (m, 2H), 3,78 - 3,72 (m, 1H), 3,69 – 3,46 (m, 4H), 3,44 - 3,37 (m, 2H), 3,08 - 3,00 (m, 3H), 2,82 – 2,56 (m, 2H), 2,15 - 2,01 (m, 4H), 1,96 - 1,82 (m, 1H), 1,51 - 1,32 (m, 3H).

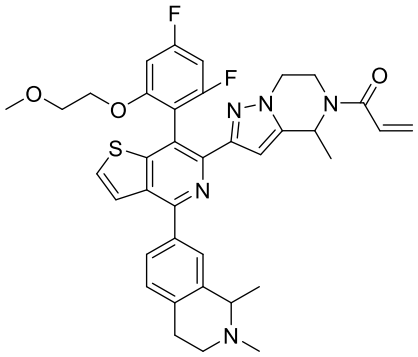
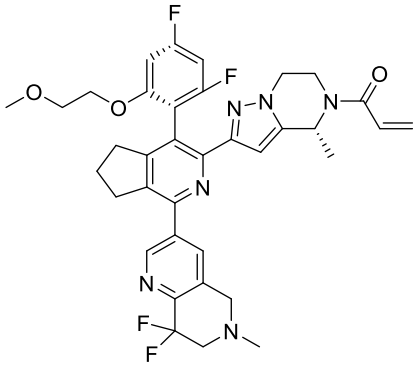
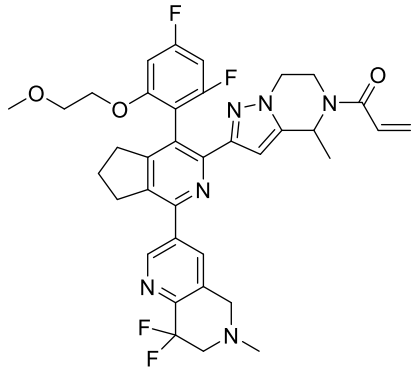
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
55a		
56		LCMS m/z [M+1]: 612,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,99-7,90 (m, 1H), 7,85-7,82 (m, 1H), 7,73-7,70 (m, 1H), 7,64-7,62 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,14-7,08 (m, 1H), 6,99-6,92 (m, 1H), 6,26-6,22 (m, 2H), 5,75-5,71 (m, 1H), 4,28-4,11 (m, 5H), 3,87-3,80 (m, 1H), 3,75-3,45 (m, 5H), 3,28-3,10 (m, 6H), 1,85-1,62 (m, 2H), 1,60-1,35 (m, 2H).
57		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90-7,88 (m, 2H), 7,72-7,66 (m, 2H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,84-6,77 (m, 1H), 6,74 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,30-4,20 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 3H), 3,64 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,35-3,30 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,85 (s, 6H), 1,55-1,35 (m, 3H).

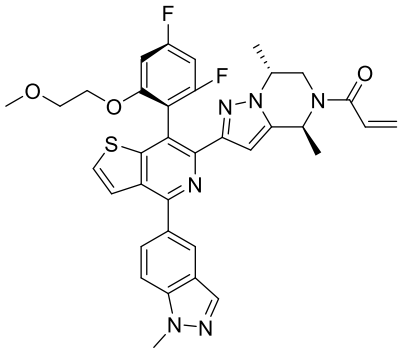
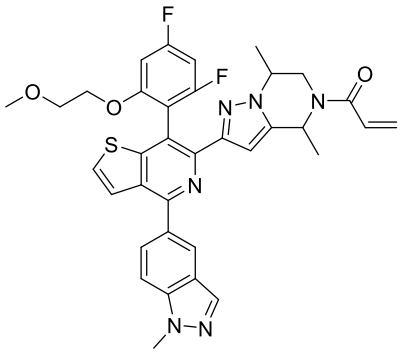
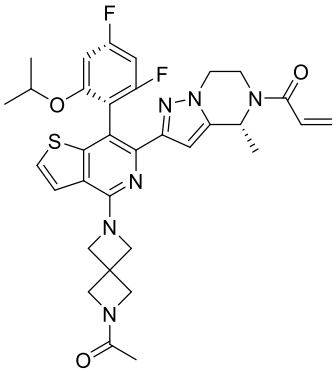
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
57a		
58		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 – 7,10 (m, 3H), 7,02 – 6,43 (m, 3H), 6,07 – 6. 26 (m, 1H), 5,79 – 5. 65 (m, 1H), 4,35 – 4. 00 (m, 5H), 3,93 – 3. 40 (m, 5H), 3,27 – 2,82 (m, 5H), 2,36 (s, 1H), 1,83 – 1,42 (m, 2H).
58a		
59		LCMS m/z [M+1]: 706,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (q, J = 8,2 Hz, 2H), 7,95 (s, 1H), 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 84,3 Hz,

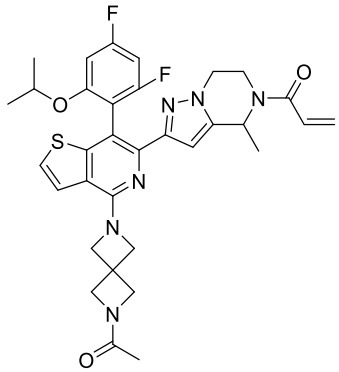
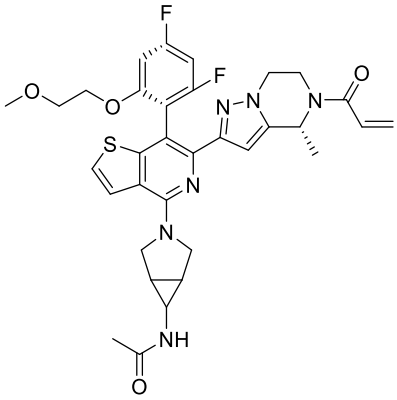
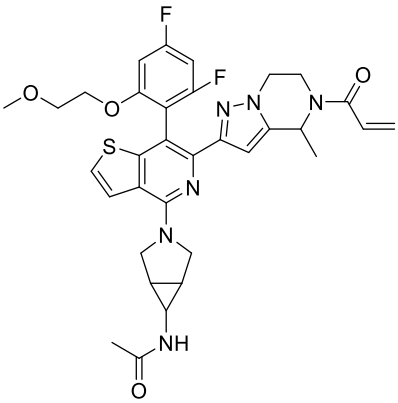
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 4,67 (s, 2H), 4,32 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 2H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 4,14 – 4,05 (m, 3H), 4,04 – 3,97 (m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,57 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,46 (s, 2H), 3,31 – 3,19 (m, 5H), 3,15 – 3,04 (m, 1H), 2,92 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 2,31 – 2,17 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).
59a		
60		LCMS m/z [M+1]: 676,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 – 7,92 (m, 2H), 6,89 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 6,69 (td, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 84,8 Hz, 1H), 4,82 – 4,36 (m, 3H), 4,27 (dd, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 2H), 4,07 – 3,89 (m, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,56 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,30 – 3,18 (m, 5H), 3,12 – 2,96 (m, 4H), 2,86 (s, 1H), 2,27 – 2,14 (m, 2H), 1,41 (s, 3H).

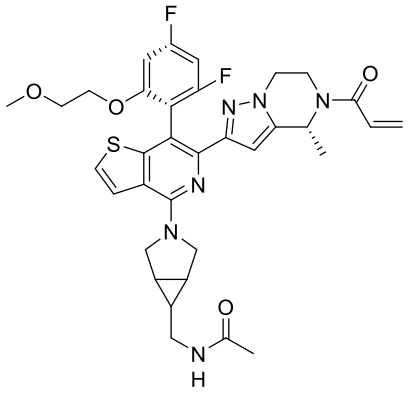
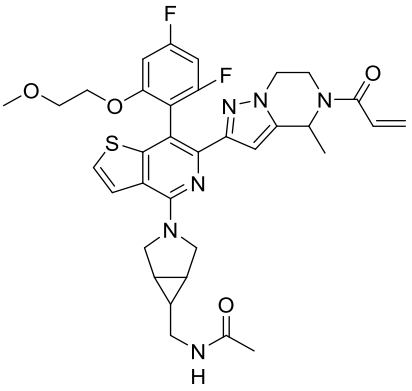
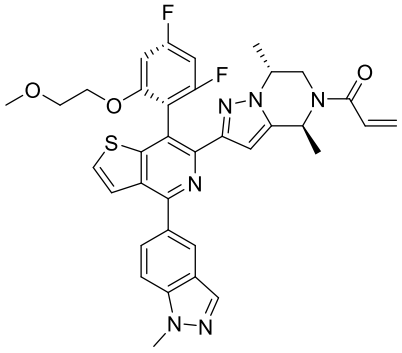
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
60a		
61		LCMS m/z [M+1]: 612,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,22 (s, 1 H), 7,89 - 7,80 (m, 2H), 7,50 - 7,42 (m, 2H), 7,34 (d, J = 5,6, 1 H), 7,08 (dd, J = 10,8, 2,4, 1H), 6,95 - 6,87 (m, 1H), 6,21 - 6,13 (m, 2H), 5,67 - 5,61 (m, 1H), 4,35 - 4,24 (m, 1H), 4,15-4,21 (m, 4H), 3,91-4,07 (m, 4H), 3,58-3,64 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,17-3,22 (m, 2H), 2,23-2,36 (m, 3H), 1,87-1,95 (m, 2H), 1,37-1,34 (m, 1H).
62		LCMS m/z [M+1]: 707,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 6,86 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 6,68 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,98 (d, J = 24,7 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 89,8 Hz, 1H), 4,93 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,24 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,07 (dd, J = 10,9, 4,2 Hz, 1H), 4,02 – 3,90 (m, 4H), 3,77 (s, 1H), 3,55 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,29 (t, J = 6,8 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,07 – 2,92 (m, 1H), 2,90 – 2,77 (m, 1H), 2,22 (p, J

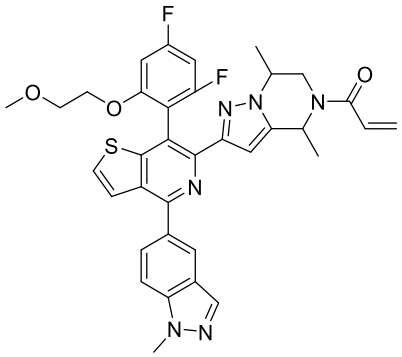
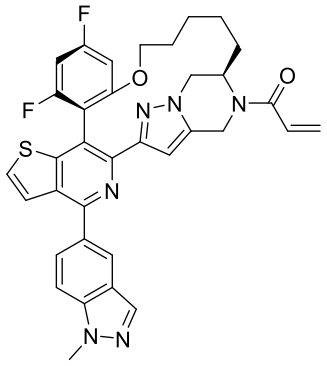
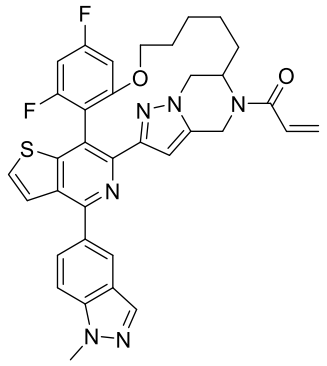
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		= 7,3 Hz, 2H), 1,40 (s, 3H).
62a		
63		LCMS m/z [M+1]: 615,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,8 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,66 - 7,58 (m, 2H), 6,93 - 6,86 (m, 1H), 6,80 - 6,71 (m, 1H), 6,71 - 6,59 (m, 1H), 6,27 - 6,13 (m, 1H), 5,77 - 5,64 (m, 1H), 4,14 (s, 3H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 3,54 (s, 1H), 3,51 - 3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 1H), 3,06 - 3,01 (m, 3H), 2,96 (s, 2H), 1,92 (d, J = 4,8 Hz, 6H), 1,32 - 1,26 (m, 4H), 0,92 - 0,85 (m, 1H).
64		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99-7,90 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,6, 2,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 6,76 - 6,68 (m, 1H), 6,37 - 6,23 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,56 (m, 1H), 4,79 - 4,58 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 3,99 (m, 3H), 3,95 - 3,64 (m, 2H), 3,43 (dd, J = 7,6, 4,8 Hz, 2H), 3,15 - 2,95 (m, 6H), 1,90 -

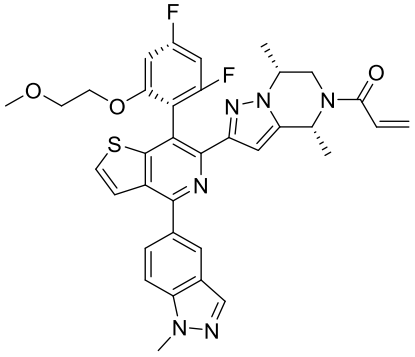
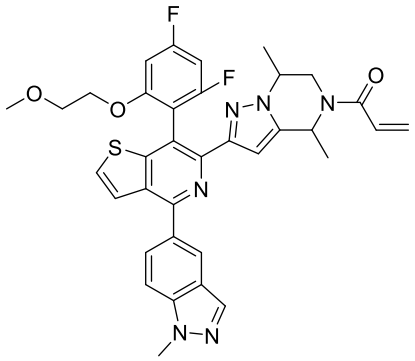
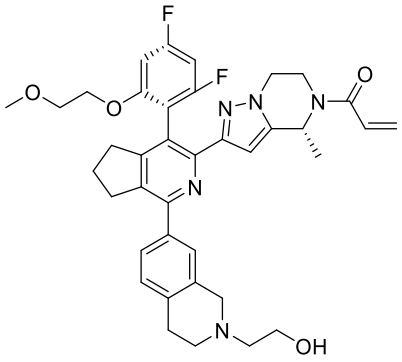
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,69 (m, 3H), 1,52 - 1,34 (m, 3H).
64a		
65		LCMS m/z [M+1]: 677,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,00 – 7,40 (m, 2H), 6,73 (d, J = 76,8 Hz, 2H), 6,32 (s, 1H), 5,85 – 5,30 (m, 1H), 5,94 – 5,34 (m, 2H), 4,72 – 4,25 (m, 1H), 4,20 – 3,60 (m, 5H), 3,53 (s, 2H), 3,30 – 2,41 (m, 6H), 3,01 – 2,45 (m, 4H), 2,10 (d, J = 55,5 Hz, 2H), 1,60 – 0,95(m, 6H).
65a		

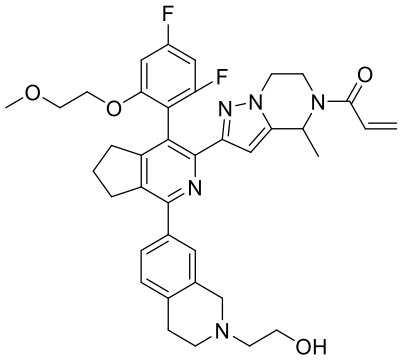
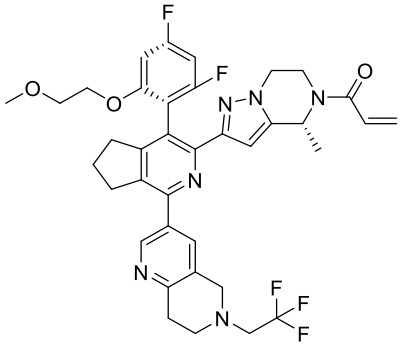
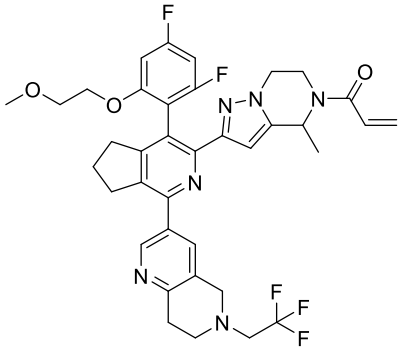
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
66		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 - 8,05 (m, H), 7,77 - 7,67 (m, 3H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,71 - 6,62 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,87 - 5,81(m, 1H), 5,76 - 5,51 (m, 1H), 4,76 - 4,50 (m, 1H), 4,44 - 4,36 (m, 1H), 4,27 - 4,18(m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 4,00 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 3H).
66a		
67		LCMS m/z [M+1]: 633,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,51 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,77 (m, 1H), 6,70 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,60 – 6,53 (m, 1H), 6,27 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,71 – 5,37 (m, 1H), 4,57 (s, 4H), 4,52 – 4,43 (m, 3H), 4,22 (s, 2H), 4,20 – 4,14 (m, 1H), 4,11 – 3,67 (m, 1H), 1,89 (s, 3H), 1,50 – 1,25 (m, 5H), 1,07 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

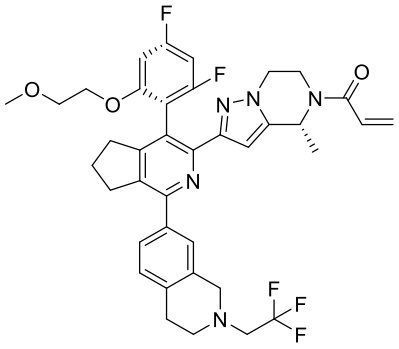
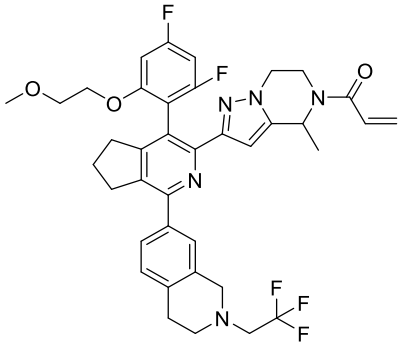
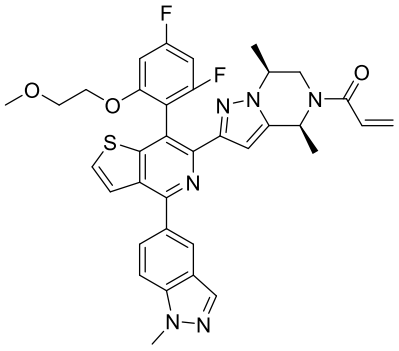
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
67a		
68		LCMS m/z [M+1]: 649,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,69 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,29 - 6,25 (m, 1H), 6,12 - 6,08 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,68 - 5,46 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,39 (dd, J = 10,6, 5,0 Hz, 2H), 4,13 (dd, J = 12,7, 2,8 Hz, 1H), 4,08-3,82 (m, 5H), 3,40 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,51 (s, 1H), 1,92-1,82 (m, 5H), 1,42 - 1,36 (m, 3H).
68a		

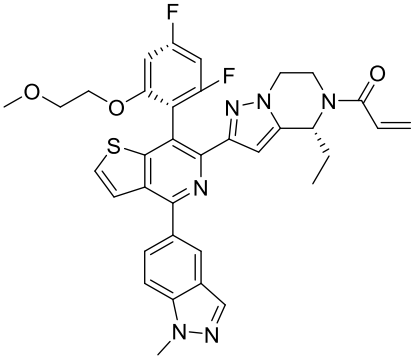
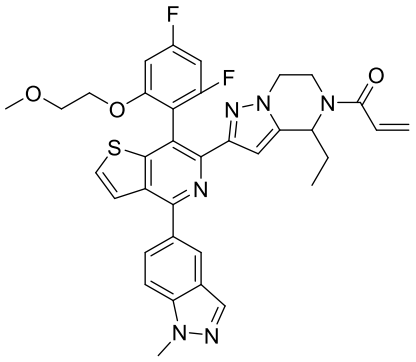
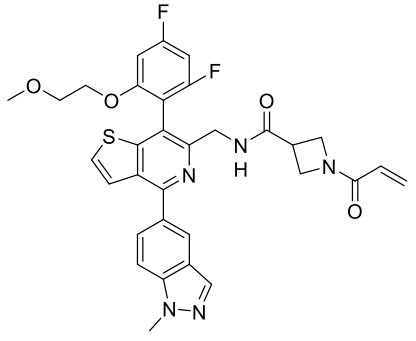
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
69		LCMS m/z [M+1]: 663,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 9,0, 2,0 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 5,67 - 5,48 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,27 (s, 4H), 4,10 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,21 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,96 (s, 3H), 1,38 - 1,33 (m, 3H), 1,09 - 1,06 (m, 1H).
69a		
70		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,78 – 7,64 (m, 3H), 6,94 – 6,68 (m, 3H), 6,36 – 6,26 (m, 2H), 5,82 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,43 (m, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,31 – 4,08 (m, 4H), 4,07 – 3,73 (m, 3H), 3,39 (t, J = 1,2 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,55 – 1,39 (m, 3H), 1,27 – 1,18 (m, 3H).

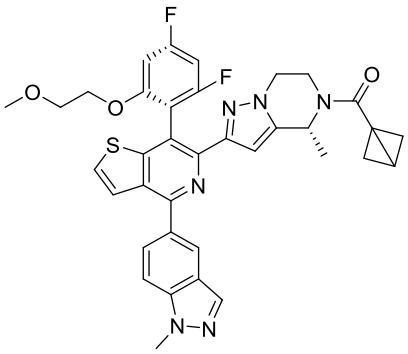
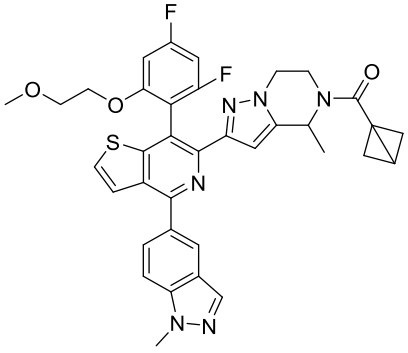
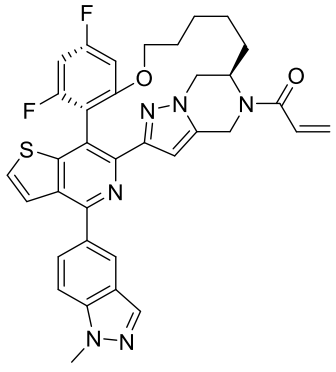
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
70a		
71		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 2H), 7,79 – 7,70 (m, 3H), 6,90 – 6,67 (m, 3H), 6,35 – 6,26 (m, 1H), 5,84 – 5,78 (m, 2H), 5,08 – 4,93 (m, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,68 – 4,49 (m, 2H), 4,44 – 4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,83 – 3,73 (m, 1H), 1,69 – 1,49 (m, 2H), 1,29 – 0,95 (m, 6H).
71a		

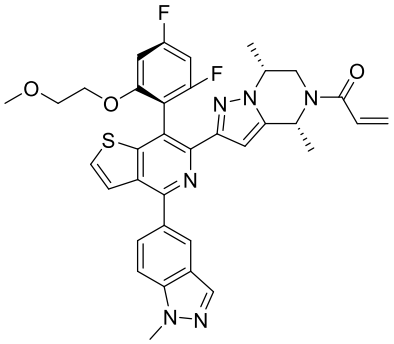
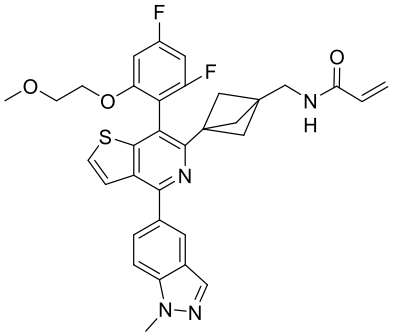
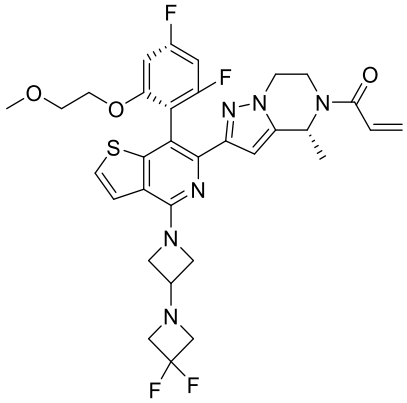
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
72		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,92 – 7. 83 (m, 2H), 6,98 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,92 – 6. 74 (m, 2H), 6,36 – 6. 18 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 – 5. 45 (m, 1H), 4,51 – 3,96 (m, 6H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,60 – 1. 39 (m, 6H).
72a		
73		LCMS m/z [M+1]: 670,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 – 6,66 (m, 3H), 6,20 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,84 (s, 1H), 5,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,58 (s, 1H), 4,74 – 4,47 (m, 2H), 4,27 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 2H), 3,95 – 3,89 (m, 3H), 3,72 – 3,60 (m, 1H), 3,45 (dd, J = 28,0, 14,6 Hz, 4H), 3,28 (dd, J = 14,8, 8,2 Hz, 2H), 3,17 (d, J = 5,4 Hz, 5H), 3,07 – 2,97 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 35,8, 24,0 Hz, 2H), 2,24 – 2,11 (m, 2H), 1,97 – 1,95 (m,

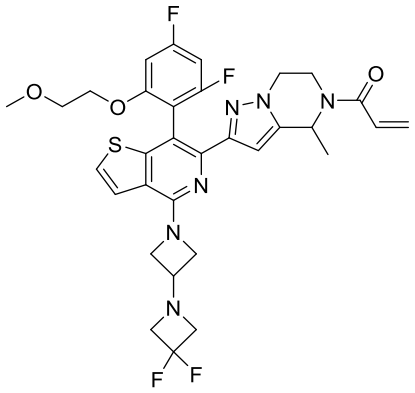
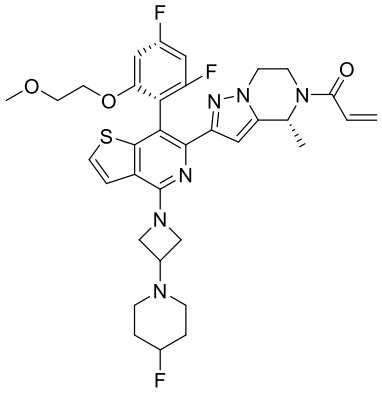
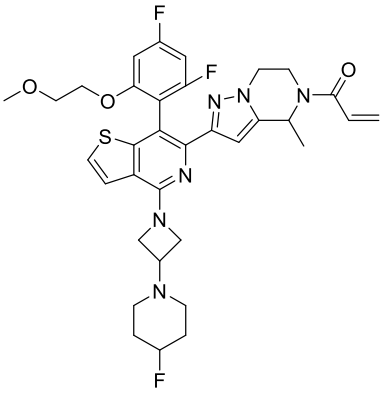
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 1,92 – 1,89 (m, 1H), 1,29 (s, 3H).
73a		
74		LCMS m/z [M+1]: 709,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 6,87 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,68 (s, 1H), 4,58 – 4,35 (m, 1H), 4,31 – 4,25 (m, 1H), 4,21 (s, 2H), 4,17 – 4,13 (m, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,79 (s, 1H), 3,56 – 3,43 (m, 4H), 3,35 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 3,31 – 3,25 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,02 – 2,71 (m, 3H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 1,40 (s, 3H).
74a		

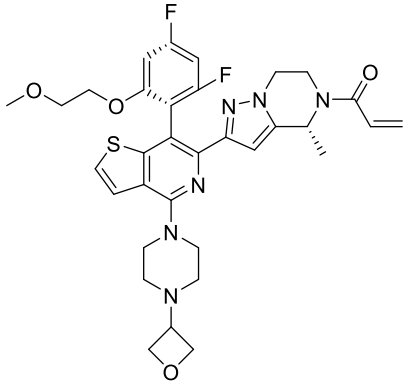
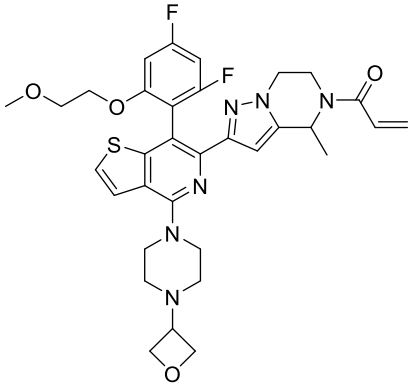
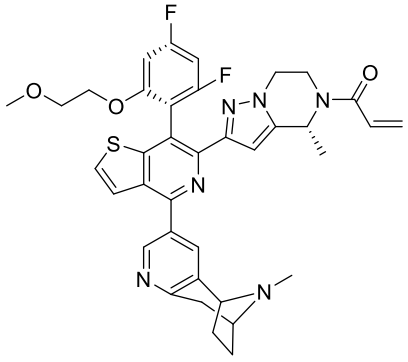
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
75		LCMS m/z [M+1]: 708,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,67 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,41 (dd, J = 13,2, 2,6 Hz, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,58 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,40 (q, J = 9,6 Hz, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 – 3,15 (m, 1H), 3,14 – 3,08 (m, 3H), 3,02 (s, 2H), 3,00 – 2,95 (m, 1H), 2,88 (s, 2H), 2,72 (s, 1H), 2,68 (s, 1H), 2,33 – 2,24 (m, 2H), 1,39 (s, 3H).
75a		
76		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,10 - 8,05 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 - 7,67 (m, 2H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 6,75 - 6,64 (m, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 6,35 - 6,20 (m, 1H), 5,88 - 5,43 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 4,12-3,86 (m, 3H), 3,44 - 3,38 (m, 2H), 3,02 (d, J = 2,5 Hz, 3H), 1,58 - 1,42

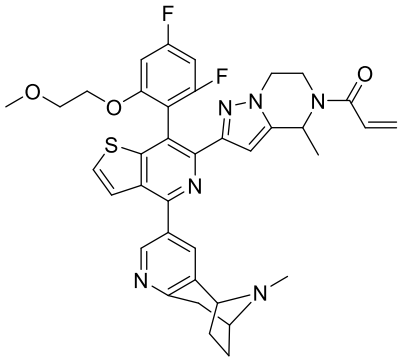
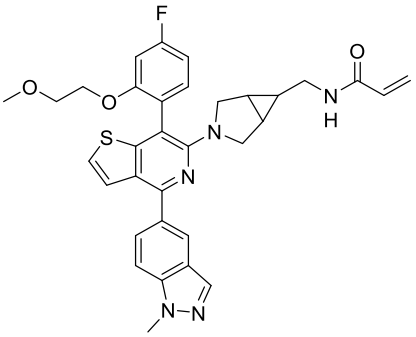
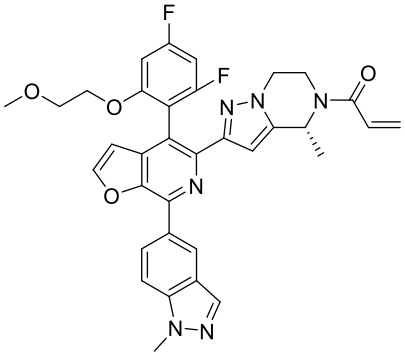
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		(m, 3H), 1,37 (dd, J = 11,8, 6,4 Hz, 3H), 1,32-1,25 (m, 1H).
77		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 2H), 7,86 - 7,82 (m, 2H), 7,01 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 6,29 (t, J = 16,2 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 - 5,30 (m, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,18 - 4,16 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,81 - 1,78 (m, 2H), 1,32 - 1,28 (m, 2H), 0,91 - 0,89 (m, 3H).
77a		
78		LCMS m/z [M+1]: 618,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 10,6, 3,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,33 – 6,21 (m, 2H), 5,74 (dd, J = 9,0, 3,2 Hz, 1H), 4,75 – 4,61 (m, 2H), 4,39 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,29 (td, J = 8,6, 4,3 Hz, 2H), 4,21 (s, 3H),

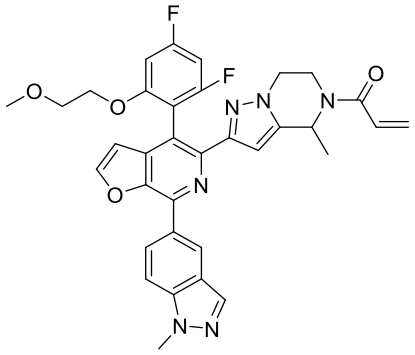
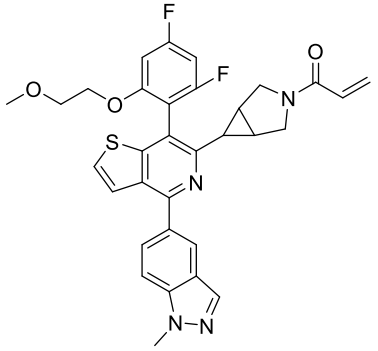
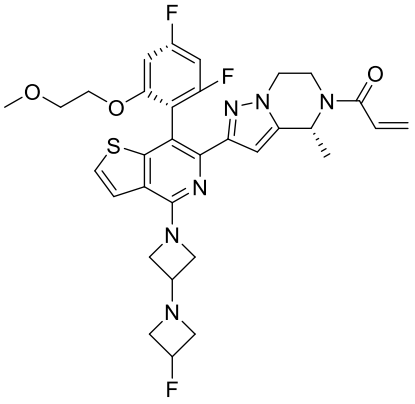
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		4,20 – 4,12 (m, 2H), 4,04 (td, J = 9,8, 6,0 Hz, 1H), 3,63 – 3,49 (m, 2H), 3,40 (ddd, J = 8,9, 7,4, 4,5 Hz, 1H), 3,20 – 3,14 (m, 3H).
79		LCMS m/z [M+1]: 667,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,78 – 7,67 (m, 3H), 6,89 – 6,83 (m, 1H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,75 – 5,52 (m, 1H), 4,69– 4,52(m, 2H) 4,20 – 4,01 (m, 7H), 3,43 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,33 – 2,23 (m, 2H), 2,12 – 2,05 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (s, 3H), 1,32 – 1,19 (m, 2H).
79a		
80		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 -8,35 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 - 7,62 (m, 2H), 7,17 - 7,13 (m, 1H), 6,86 – 6,73 (m, 2H), 6,70 – 6,60 (m, 1H), 6,34 – 6,26 (m, 1H), 5,84 – 5,76 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,83 – 4,73 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 2H), 4,17 – 4,06 (m, 4H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 1,61 – 1,48 (m, 2H), 1,24 –

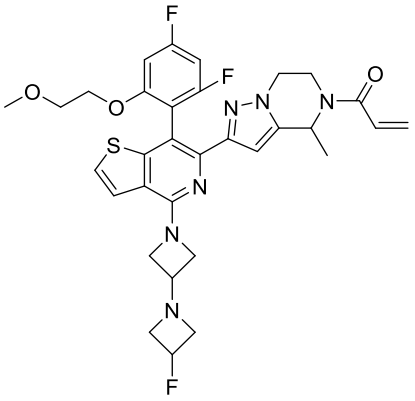
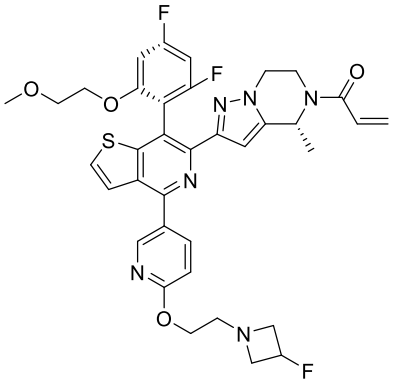
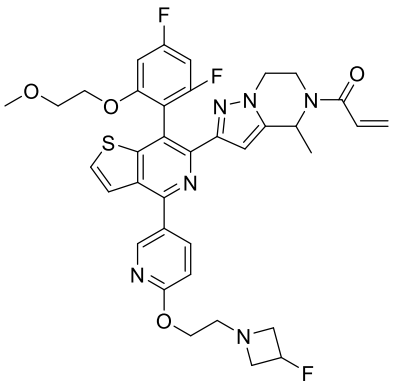
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		0,86 (m, 6H).
81		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,31 – 8,22 (m, 1H), 8,11 – 8,00 (m, 2H), 7,91 – 7,80 (m, 2H), 6,96 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 6,36 – 6,21 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,46 (m, 1H), 4,23 – 4,09 (m, 4H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,59 – 1,38 (m, 6H).
82		LCMS m/z [M+1]: 601,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 – 8,36 (m, 1H), 8,27 – 8,24 (m, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,06 – 6,99 (m, 1H), 6,92 – 6,85 (m, 1H), 6,27 – 6,14 (m, 2H), 5,64 (dd, J = 8,6, 3,3 Hz, 1H), 4,27 – 4,11 (m, 5H), 3,56 – 3,46 (m, 2H), 3,33 (s, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,06 (s, 6H).
83		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,73 (m, 2H), 6,65 – 6,56 (m, 1H), 6,27 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,36 (m, 1H), 4,60 – 4,30 (m, 3H), 4,27 – 4,11 (m, 3H), 4,09 – 3,91 (m, 3H), 3,87 – 3,63 (m, 6H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,49 – 1,32 (m, 3H).

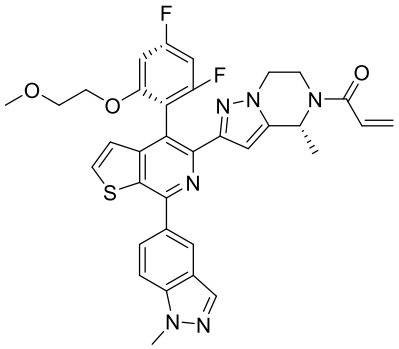
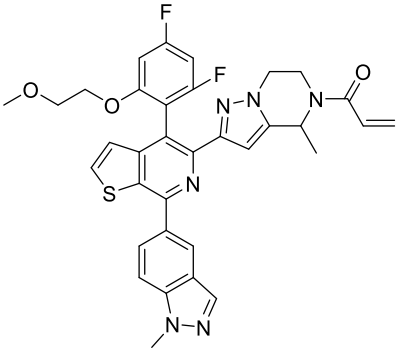
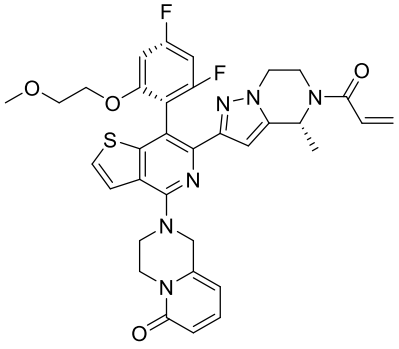
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
83a		
84		LCMS m/z [M+1]: 667,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,74 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,33 - 6,19 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,65 - 5,36 (m, 1H), 4,80 - 4,60 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 2H), 4,33 - 4,21 (m, 2H), 4,19 - 4,11 (m, 1H), 4,06 - 3,92 (m, 3H), 3,44 - 3,36 (m, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,67 - 2,55 (m, 2H), 2,55 - 2,45 (m, 2H), 2,02 - 1,82 (m, 4H), 1,50 - 1,32 (m, 3H).
84a		

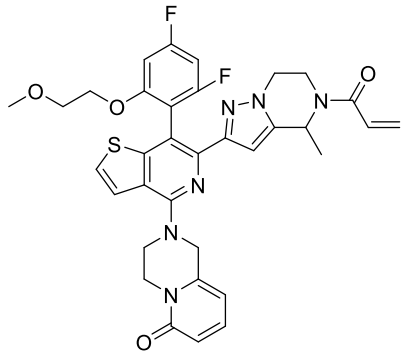
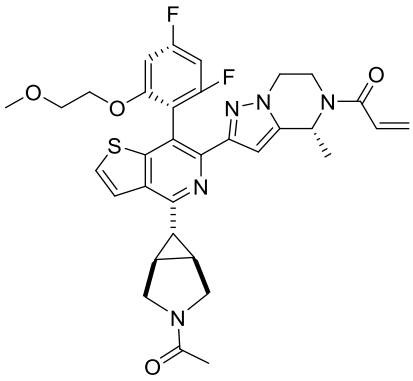
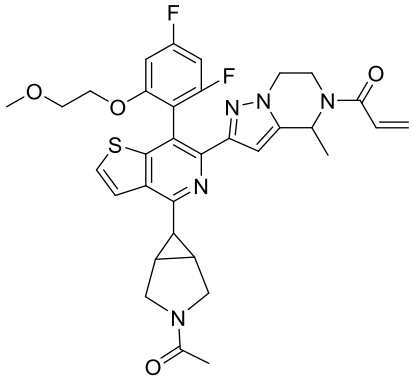
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
85		LCMS m/z [M+1]: 651,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 - 7,48 (m, 2H), 6,88 - 6,73 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,36 - 6,21 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 4,74 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 4,69 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 3,89 (m, 3H), 3,76 - 3,68 (m, 4H), 3,67 - 3,59 (m, 1H), 3,39 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,68 - 2,59 (m, 4H), 1,56-1,33 (m, 3H).
85a		
86		LCMS m/z [M+1]: 683,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,67 (m, 3H),, 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,70 - 5,48 (m, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 4,14 - 3,93 (m, 3H), 3,75 - 3,71 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 2,65 - 2,60 (m, 2H), 2,41 (t, J = 10,9 Hz, 1H), 2,19 - 2,03 (m, 1H),

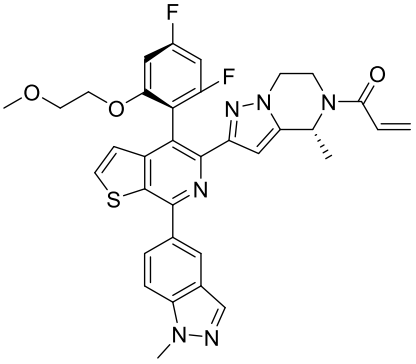
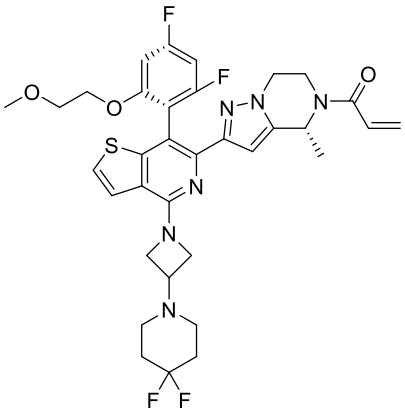
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,44 - 1,39 (m, 3H).
86a		
87		LCMS m/z [M+1]: 598,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,91-7,89 (m, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,46-7,39 (m, 3H), 7,04 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 6,92-6,87 (m, 1H), 6,21-6,20 (m, 2H), 5,65 (dd, J = 7,1, 4,8 Hz, 1H), 4,26-4,21 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,13-4,08 (m, 1H), 3,62 (t, J = 10,04 Hz, 2H), 3,56 (t, J = 4,36 Hz, 2H), 3,49 (t, J = 10,28 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 3,15-3,13 (m, 2H), 1,61-1,55 (m, 2H).
88		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,06 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 6,69 – 6,61 (m, 2H), 6,26 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 85,4 Hz, 1H), 4,19 (dt, J = 12,0, 3,8 Hz, 1H), 4,12 (s, 3H), 4,11 – 4,02 (m, 2H), 3,98 – 3,62 (m,

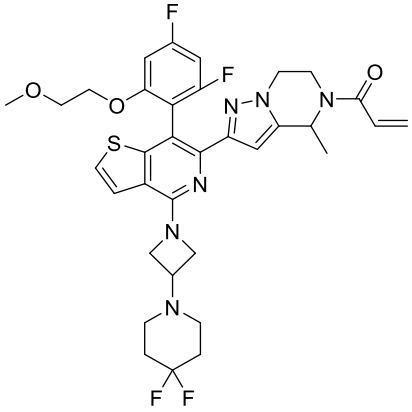
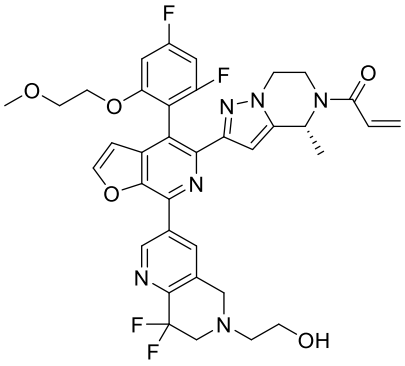
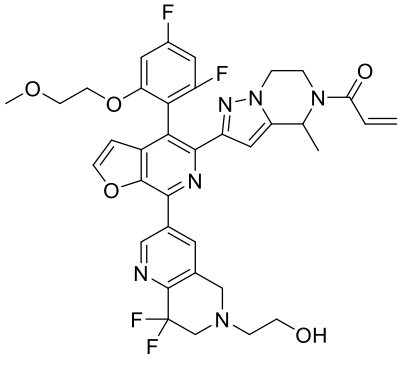
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2H), 3,41 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27 – 3,10 (m, 1H), 3,08 (d, J = 1,4 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H).
88a		
89		LCMS m/z [M+1]: 587,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,8, 1,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,6, 1,0 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,76 – 6,68 (m, 1H), 6,42 (dd, J = 16,8, 10,4 Hz, 1H), 6,14 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,63 (dt, J = 10,4, 1,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 5H), 3,76 – 3,66 (m, 3H), 3,54 – 3,42 (m, 3H), 3,03 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 2,47 – 2,37 (m, 1H), 2,33 – 2,20 (m, 1H), 1,55 (dt, J = 6,8, 3,3 Hz, 1H).
90		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,49 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,27 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,34 - 6,20 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,39 (m, 1H), 5,30 - 5,07 (m, 1H), 4,53 - 4,41 (m, 2H), 4,26 - 4,10 (m, 3H), 4,06 - 3,92 (m, 3H), 3,81 - 3,68 (m, 3H), 3,49 -

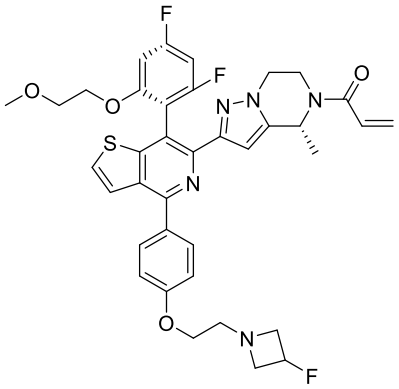
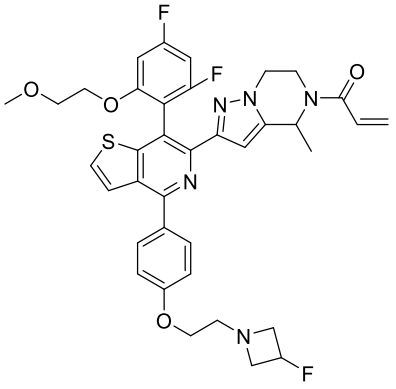
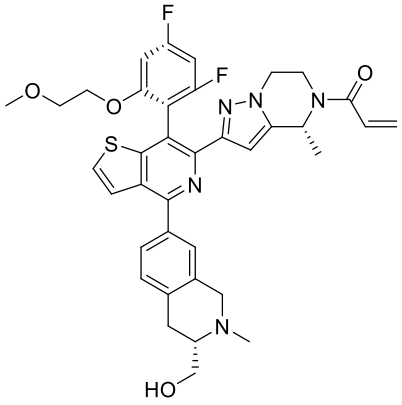
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,43 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 3,03 (s, 3H), 1,50 - 1,31 (m, 3H).
90a		
91		LCMS m/z [M+1]: 705,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,80 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31-6,25 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,34 (m, 2H), 4,79 – 4,39 (m, 7H), 4,24 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,16 – 3,96 (m, 3H), 3,83 – 3,67 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,52 – 1. 36 (m, 3H).
91a		

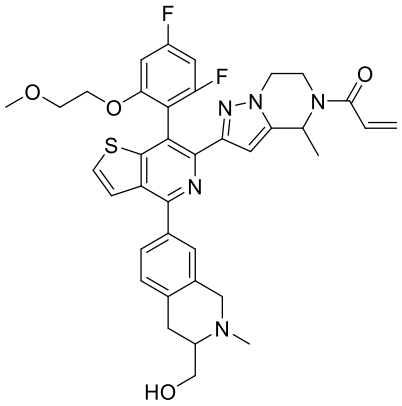
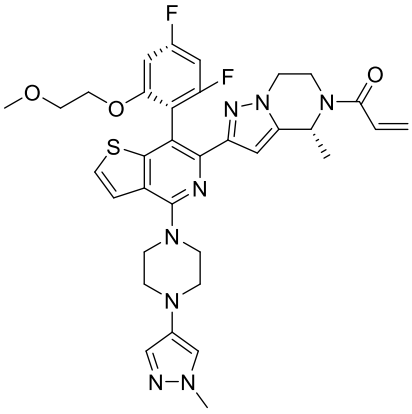
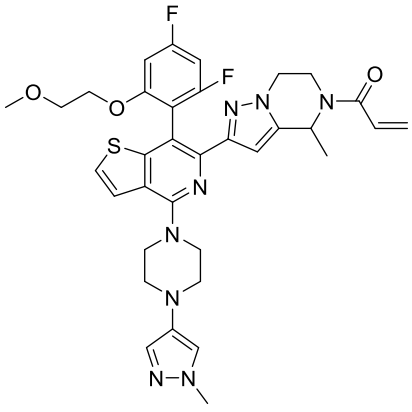
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
92		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,00 – 6,72 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71-5,42 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,17 – 4,03 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H).
92a		
93		LCMS m/z [M+1]: 659,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 9,2, 6,9 Hz, 1H), 6,99 – 6,70 (m, 3H), 6,58 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,55(d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,91 – 5,75 (m, 2H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,66 – 4,42 (m, 2H), 4,36 – 4,23 (m, 3H), 4,20 - 3,98 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 - 3,04 (m, 3H), 1,43 - 1,38 (m, 3H).

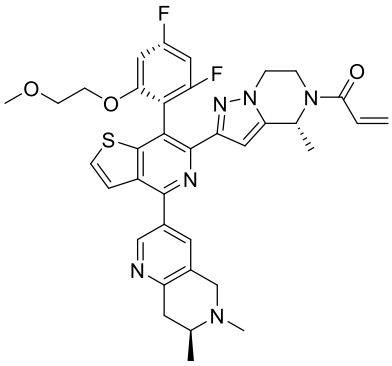
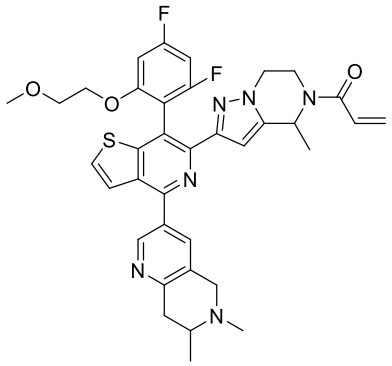
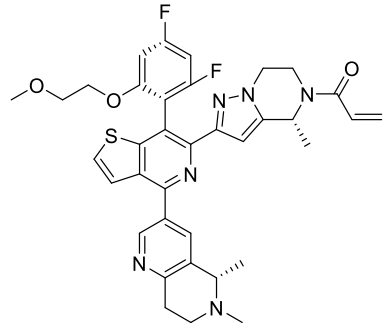
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
93a		
94		LCMS m/z [M+1]: 634,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,66 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 85,7 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,21 – 3,83 (m, 7H), 3,75 (s, 1H), 3,63 (dd, J = 12,2, 4,2 Hz, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 0,9 Hz, 3H), 2,62 (s, 1H), 2,58 – 2,53 (m, 1H), 2,49 (t, J = 3,2 Hz, 1H), 2,13 (s, 3H), 1,43 (s, 3H).
94a		

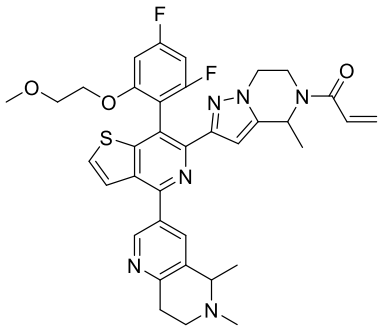
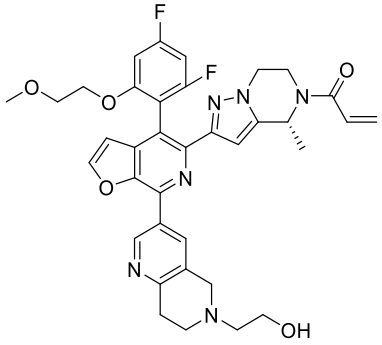
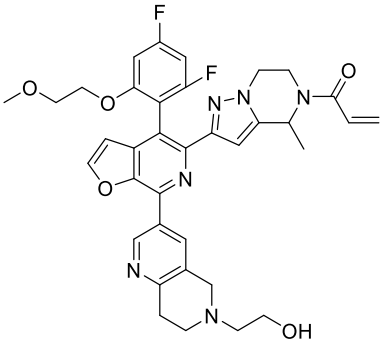
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
95		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,40 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,17 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,77 (m, 3H), 6,30 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,33 (dd, J = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 4,22 – 4,07 (m, 5H), 4,00 – 3,95 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H).
96		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,52 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 - 6,74(m, 2H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 6,34 - 6,21(m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,70 - 5,44 (m, 1H), 4,59 - 4,48 (m, 2H), 4,33 - 4,24 (m, 2H), 4,20 - 4,12 (m, 1H), 4,08 - 3,93 (m, 3H), 3,50 - 3,43 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,78Hz, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,70 - 2,52 (m, 4H), 2,12 - 1,95 (m, 1H), 1,50 - 1,32 (m, 3H).

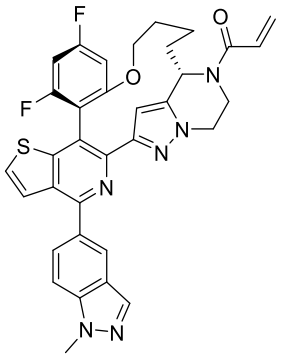
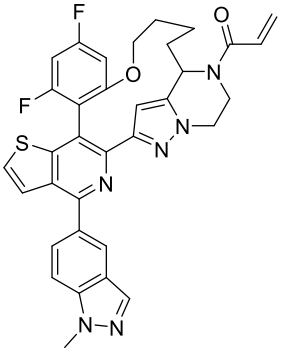
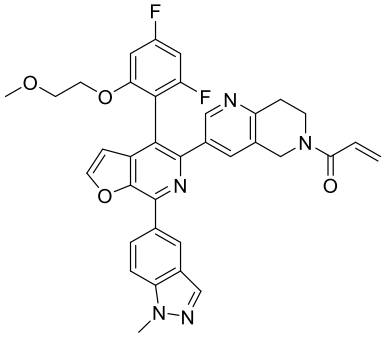
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
96a		
97		LCMS m/z [M+1]: 707,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,83 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 18,6, 9,6 Hz, 2H), 6,73 (dd, J = 20,4, 11,0 Hz, 2H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,52 (m, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,30 – 4,22 (m, 1H), 4,20 – 4,05 (m, 2H), 4,05 – 3,88 (m, 5H), 3,88 – 3,55 (m, 2H), 3,44 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 2H), 3,38 – 3,33 (m, 2H), 3,12 (d, J = 0,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H).
97a		

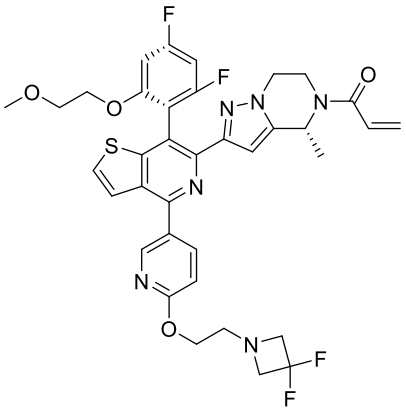
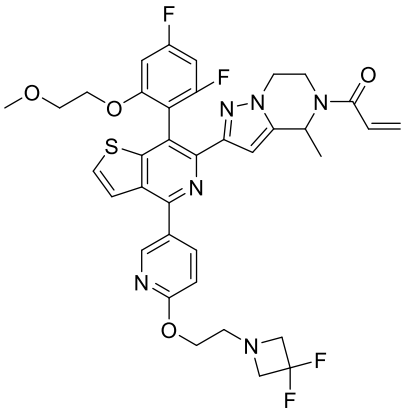
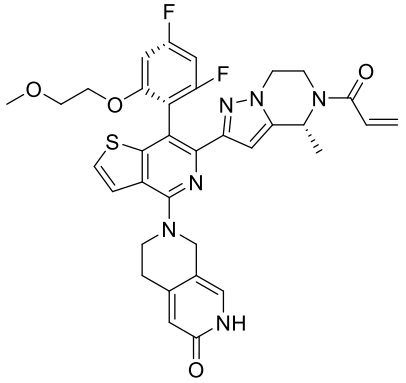
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
98		LCMS m/z [M+1]: 704,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,94 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,79 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,34 - 6,23 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,84 - 5,78 (m, 1H), 5,75 - 5,59 (m, 1H), 5,53 - 5,38 (m, 1H), 4,81 - 4,64 (m, 3H), 4,57 - 4,47 (m, 2H), 4,43 - 4,38 (m, 2H), 4,28 - 4,20 (m, 1H), 4,14 - 4,02 (m, 3H), 3,90 - 3,69 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,52 - 1,38 (s, 3H).
98a		
99		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,80 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,4, 1,4 Hz, 1H), 5,70 - 5,48 (m, 1H), 4,71 - 4,54 (m, 2H), 4,24 - 4,02 (m, 6H), 3,79 - 3,71 (m, 3H), 3,44 - 3,41 (m,

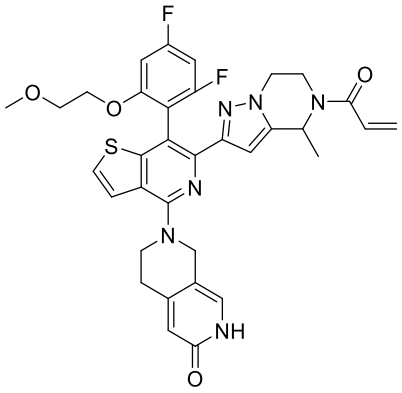
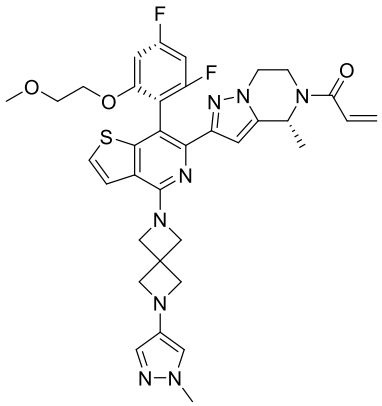
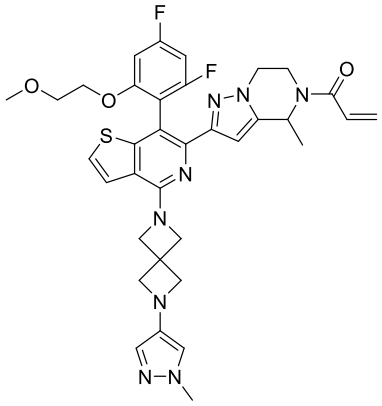
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3H), 3,14 (s, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,42 - 1,40 (m, 3H).
99a		
100		LCMS m/z [M+1]: 675,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,55 (s, 2H), 7,32 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,47 (m, 1H), 4,61 - 4,32 (m, 1H), 4,16 - 4,09 (m, 1H), 4,08 - 3,91 (m, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,80 - 3,74 (m, 4H), 3,40 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 3H).
100a		

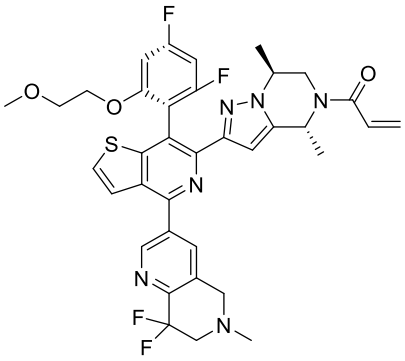
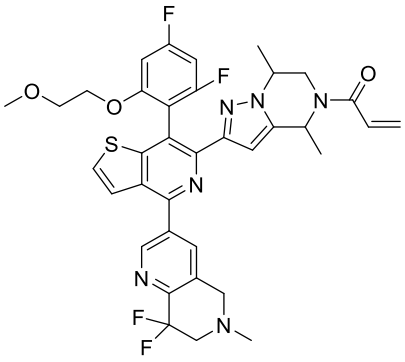
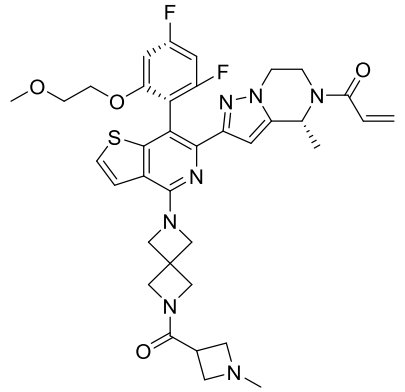
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
101		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,09 (s, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 - 6,67 (m, 2H), 6,66 - 6,55 (m, 1H), 6,25 - 6,12 (m, 1H), 6,12 - 6,04 (m, 1H), 5,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,66 - 5,31 (m, 1H), 4,02 - 3,84 (m, 4H), 3,68 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,31 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,13 - 3,02 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,88 - 2,71 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,45 - 1,28 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
101a		
102		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 2H), 6,75 - 6,65 (m, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 6,19 - 6,08 (m, 1H), 5,81 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,74 - 5,40 (m, 1H), 4,25 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 3,97 (m, 3H), 3,95 - 3,83 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 1H), 3,16 - 3,07 (m, 2H), 3,03

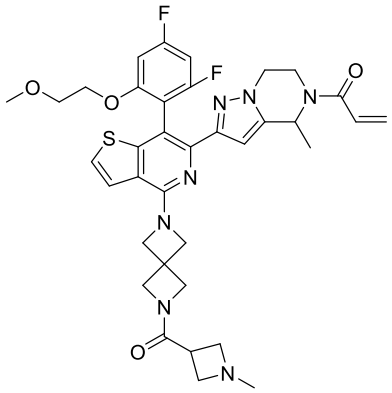
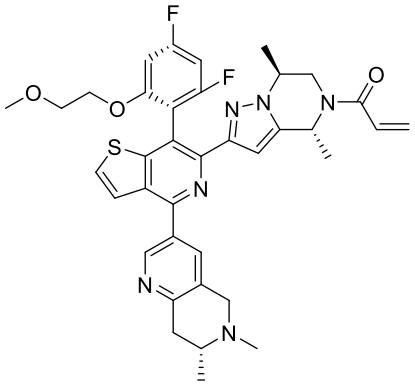
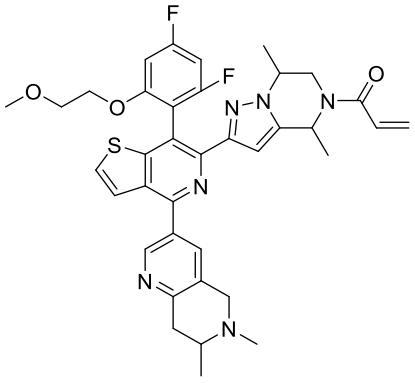
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		(s, 3H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,91 - 1,87 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,49 - 1,40 (m, 3H).
102a		
103		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,68 (s, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,15 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 18,3, 9,7 Hz, 2H), 6,72 (dd, J = 19,2, 9,9 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 86,0 Hz, 1H), 4,81 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,25 (d, J = 12,7 Hz, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 4H), 4,01 – 3,68 (m, 4H), 3,59 – 3,52 (m, 2H), 3,51 – 3,42 (m, 4H), 3,12 (d, J = 1,8 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H).
103a		

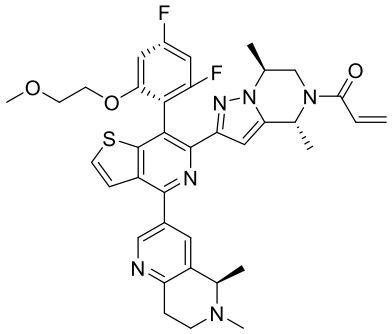
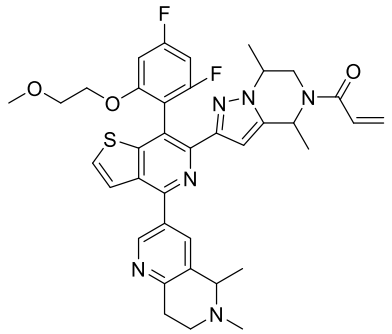
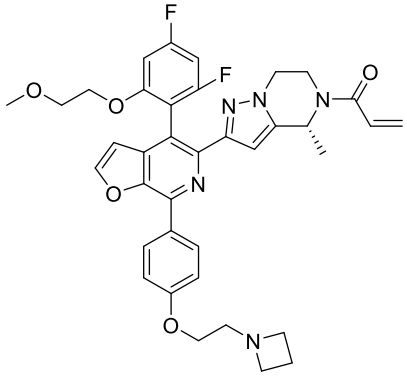
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
104		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,16-7,13 (m, 1H), 6,95-6,80 (m, 2H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,90-5,80 (m, 1H), 5,70-5,40 (m, 1H), 4,70-4,40 (m, 3H), 4,40-4,21 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,90-3,75 (m, 2H), 2,50-2,20 (m, 1H), 1,70-1,55 (m, 1H), 1,55-1,15 (m, 5H).
104a		
105		LCMS m/z [M+1]: 622,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,69 – 8,59 (m, 2H), 8,33 (d, J = 20,5 Hz, 1H), 8,24 – 8,16 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,76 (dd, J = 20,5, 11,2 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,86 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,97 (s, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,14 – 3,97 (m, 4H), 3,51 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,18 (d, J = 23,2 Hz, 5H)

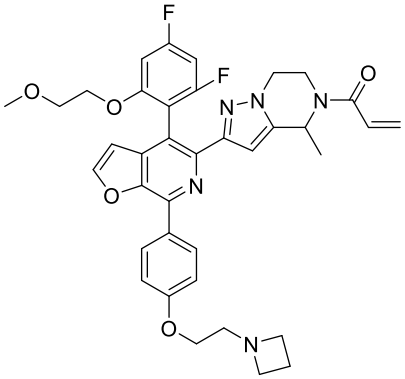
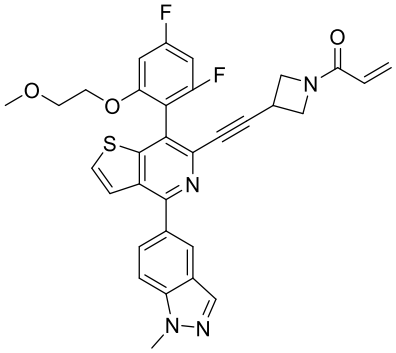
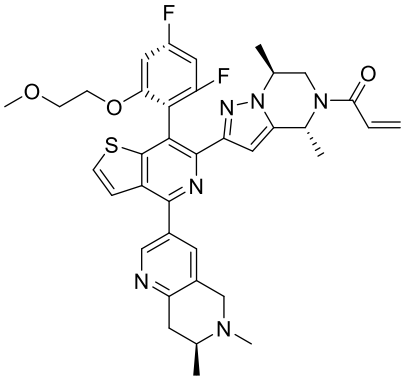
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
106		LCMS m/z [M+1]: 723,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,32 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 – 6. 77 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,38 – 6. 10 (m, 2H), 5,81 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,74 – 5. 40 (m, 1H), 4,53 – 4. 44 (m, 2H), 4,22 – 3,95 (m, 4H), 3,86 – 3. 69 (m, 4H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 – 2,97 (m, 5H), 1,52 – 1,37 (m, 3H).
106a		
107		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 2H), 6,58 (s, 1H), 6,34 – 6,22 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 2H), 5,03 (s, 2H), 4,55 – 4,33 (m, 2H), 4,22 – 4,03 (m, 5H), 3,87 – 3,65 (m, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2H),

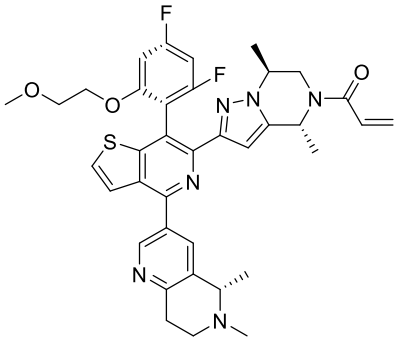
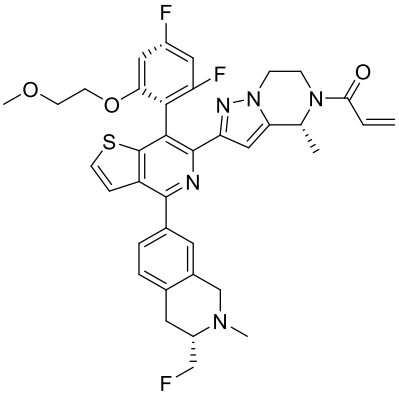
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,05 (s, 3H), 1,50 – 1,35 (m, 3H).
107a		
108		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,71 (m,2H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,70-5,42 (m, 1H), 5,05 - 4,91 (m, 4H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,30-4,04 (m, 6H), 3,83 (s, 3H), 3,46 -3,36 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,50 - 1,28(m, 3H).
108a		

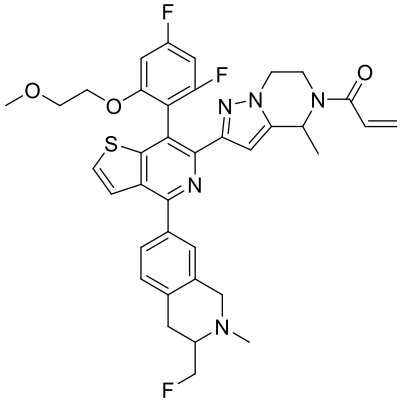
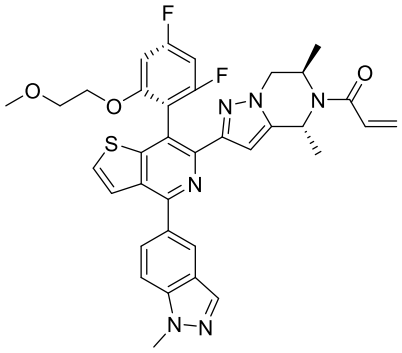
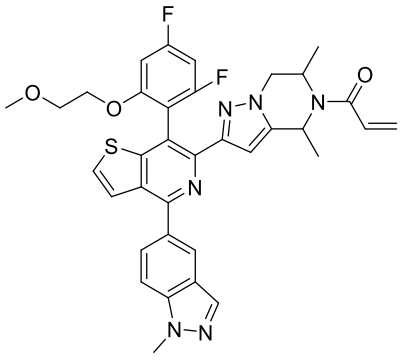
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
109		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 1H), 6,37 – 6,23 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,45 (m, 1H), 4,77 – 4,62 (m, 0,5H), 4,44 – 4,33 (m, 1H), 4,30 – 4,15 (m, 0,5H), 4,13 – 3,97 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,30 – 3,22 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,55 – 1,37 (m, 3H), 1,28 (s, 3H).
109a		
110		LCMS m/z [M+1]: 704,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84-7,82 (m, 1H), 7,76-7,74 (m, 1H), 6,94 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,90-6,73 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 5,82 (dd, J= 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,80-5,74 (m, 1H), 5,72-5,40 (m, 1H), 4,90 (s, 4H), 4,52-4,38 (m, 3H), 4,36-4,28 (m, 3H), 4,25-4,02 (m, 5H), 3,73-3,65 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 1,49-1,28 (m, 3H).

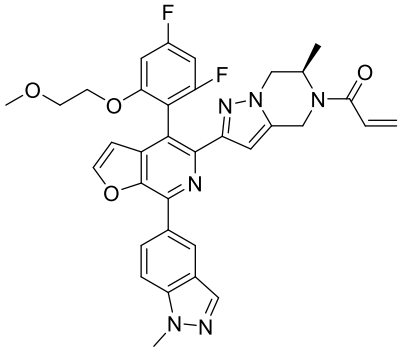
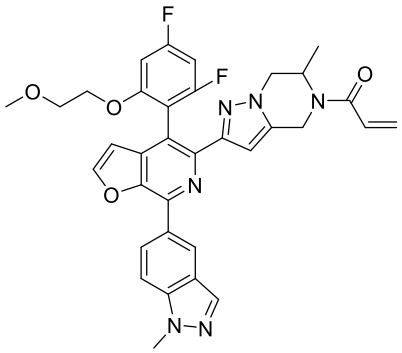
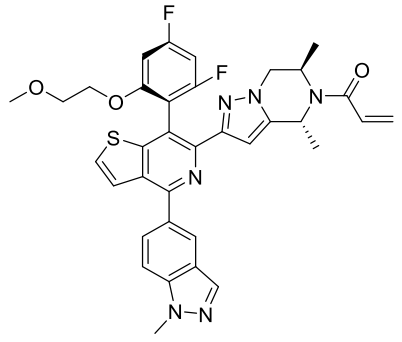
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
110a		
111		LCMS m/z [M+1]: 685,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,73 - 5,11 (m, 1H), 4,76 - 4,70 (m, 2H), 4,51 - 4,38 (s, 1H), 4,13– 3,97 (m, 2H), 3,60 – 3,38 (m, 3H), 3,24 - 3,19 (m, 1H), 3,17 – 2,96 (m, 6H), 1,58 (d, J = 5,1 Hz, 3H), 1,43 - 1,40 (m, 3H), 1,3 - 1,21 (m, 3H).
111a		

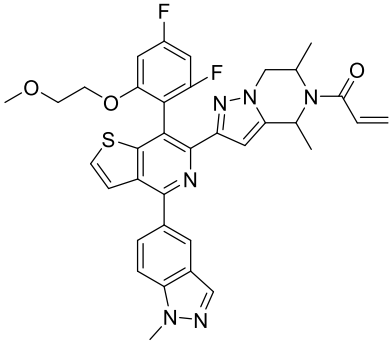
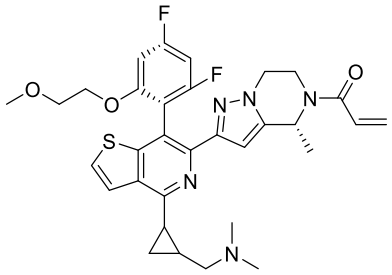
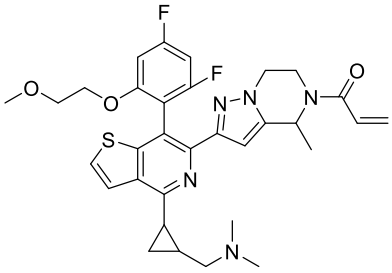
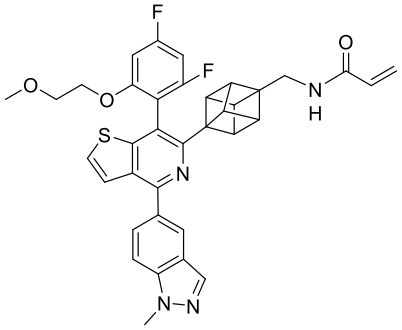
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
112		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,83 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,73 - 5,49 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,10 - 4,02 (m, 2H), 3,89 - 3,86 (m, 1H), 3,76-3,65 (m, 1H), 3,53 – 3,37 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,86 - 1,82 (m, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 3H), 1,33 - 1,20 (m, 3H).
112a		
113		LCMS m/z [M+1]: 670,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 8,27 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,93 – 6,80 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 20,9, 9,9 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 89,8 Hz, 1H), 4,56 – 4,24 (m, 8H), 4,14 (dt, J = 16,2, 5,7 Hz, 2H), 3,98 (ddd, J = 25,1, 9,9, 5,3 Hz, 1H), 3,76 – 3,71 (m, 2H), 3,47 (dd, J = 7,7, 4,5 Hz, 2H),

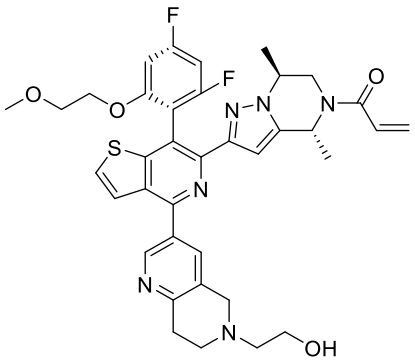
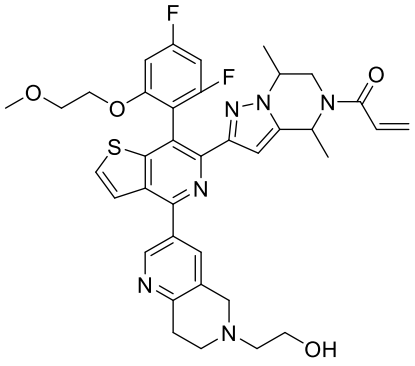
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,14 (d, J = 4,1 Hz, 3H), 2,76 – 2,61 (m, 2H), 2,51 (dd, J = 11,6, 5,3 Hz, 1H), 1,46 (s, 3H).
113a		
114		LCMS m/z [M+1]: 585,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,94 – 7,89 (m, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,83 - 6,73 (m, 1H), 6,30 – 6,25 (m, 2H), 5,80 – 5,72 (m, 1H), 4,60 – 4,49 (m, 1H), 4,32 - 4,24 (m, 1H), 4,11 - 4,00 (m, 5H), 3,90 – 3,79 (m, 1H), 3,55 - 3,45 (m, 3H), 3,16 - 3,11 (m, 1H), 3,10 (s, 3H).
115		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, J = 1,42 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77-6,93 (m, 2H), 6,73-6,62 (m, 1H), 6,36-6,18 (m, 2H), 5,83 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,77-5,40 (m, 1H), 4,47-4,33 (m, 1H), 4,14-3,96 (m, 3H), 3,85-3,73 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 3H), 3,22-3,09 (m, 1H), 3,03

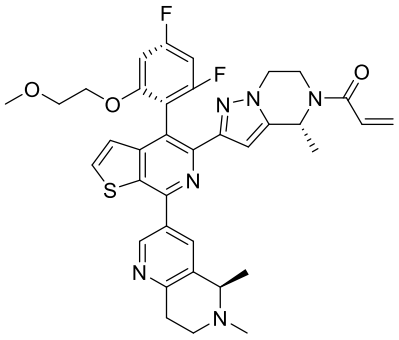
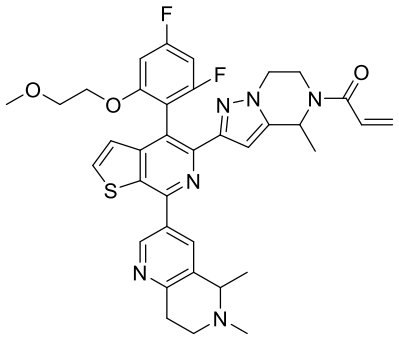
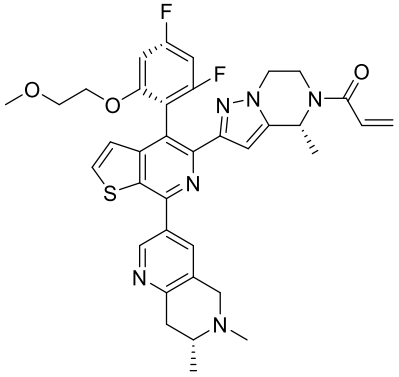
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		(s, 3H), 2,97-2,83 (m, 2H), 2,51 (s, 3H), 1,52-1,36 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 6H)
116		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,72 - 6,62 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,27 - 6,15 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,76-5,46 (m, 1H), 4,76 - 4,52 (m, 1H), 4,47 - 4,34 (m, 1H), 4,13 - 3,97 (m, 2H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,20 (m, 1H), 3,16 - 3,08 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,95 - 2,80 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,89 (s, 4H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
117		LCMS m/z [M+1]: 688,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 - 7,87 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,69 - 5,48 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 46,7, 11,6 Hz, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 3H), 4,24 (dd, J = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 4H), 3,44 - 3,35 (m, 4H), 3,15 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,45 - 1,42 (m, 3H).

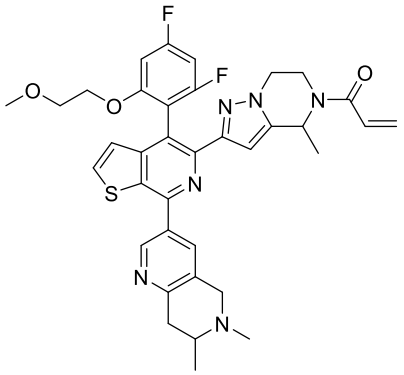
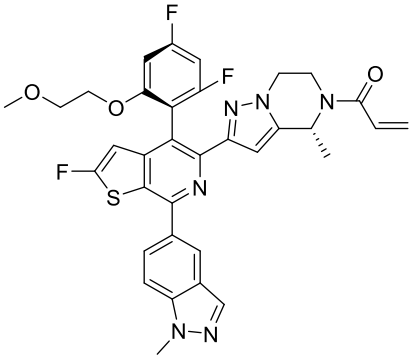
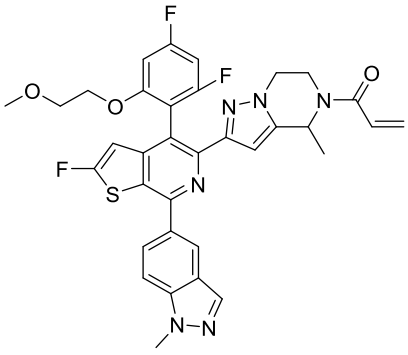
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
117a		
118		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,98 -7,85 (m, 2H), 7,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,35 (dd, J = 16,6, 1,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,39 (q, J = 6,5 Hz, 1H), 4,61 – 4,51 (m, 1H), 4,38 (dd, J = 13,8, 1,6 Hz, 1H), 4,27 – 4,00 (m, 5H), 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 7,6 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
118a		

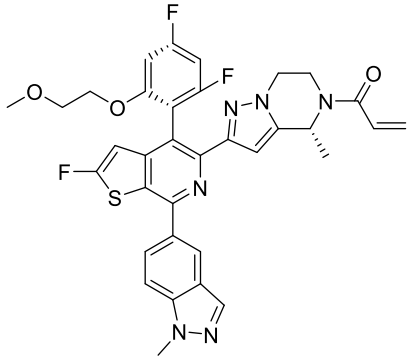
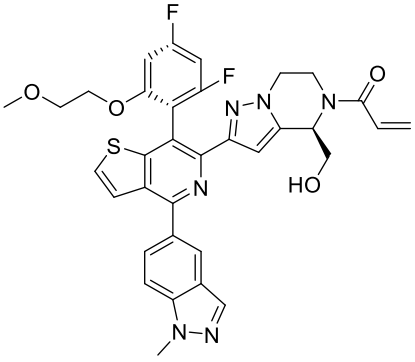
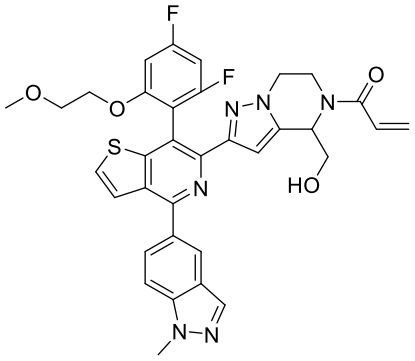
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
119		LCMS m/z [M+1]: 625,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 – 6,79 (m, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 6,35 – 6,25 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,25 – 5,09 (m, 1H), 4,87 (s, 2H), 4,32 – 4,19 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,10 (td, J = 10,6, 5,2 Hz, 2H), 3,93 (dd, J = 10,8, 4,6 Hz, 1H), 3,46 (dd, J = 8,6, 4,4 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 2,6 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H).
119a		
120		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,12 - 8,07 (m, 1H), 7,79 - 7,68 (m, 3H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,73 - 6,64 (m, 1H), 6,38 - 6,28 (m, 2H), 5,84 - 5,76 (m, 1H), 5,41 - 5,31 (m, 1H), 4,79 - 4,65 (m, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 4,10 - 4,02 (m, 1H), 4,00 - 3,92 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

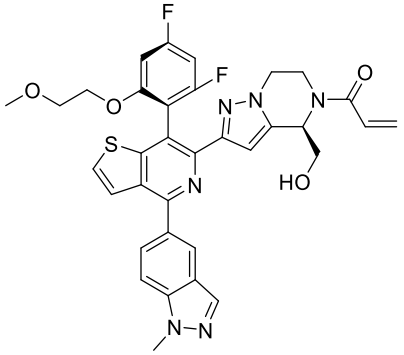
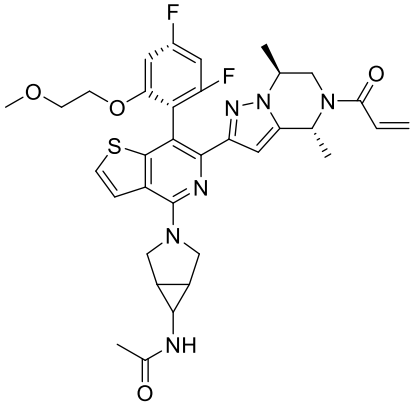
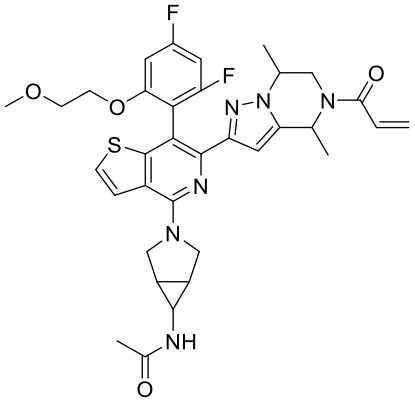
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
120a		
121		LCMS m/z [M+1]: 608,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (s, 2H), 7,69 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 15,1, 7,7 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 6,72 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,29 (t, J = 12,1 Hz, 3H), 4,06 (tt, J = 11,3, 5,6 Hz, 3H), 3,77 (s, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,26 (s, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,90 (s, 1H), 1,51 – 1,26 (m, 6H).
121a		
122		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,64 (dd, J = 13,6, 5,6 Hz, 2H), 6,91 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,78 (td, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,15 (m, 2H), 5,66

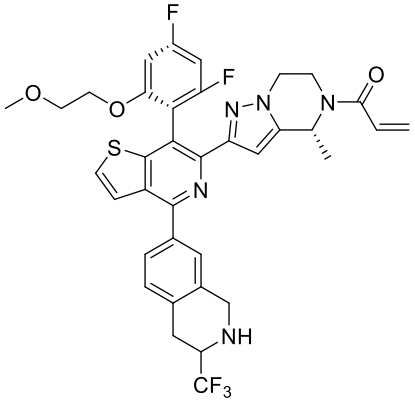
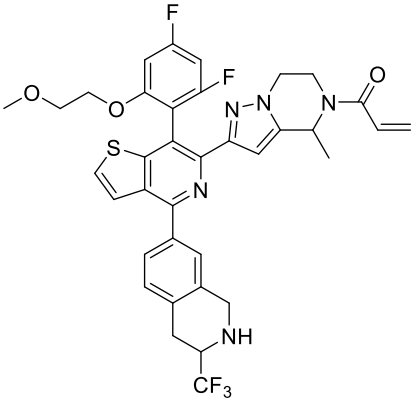
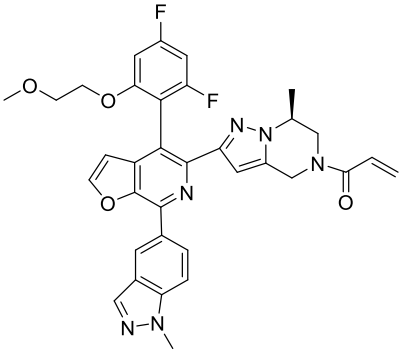
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		(dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 4,22 – 4,14 (m, 4H), 4,11 (dd, J = 10,5, 5,6 Hz, 4H), 3,71 – 3,57 (m, 3H), 3,51 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,05 (s, 3H).
123		LCMS m/z [M+1]: 701,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 - 9,11 (m, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,84 (m, 2H), 6,72 - 6,63 (m, 1H), 6,37 - 6,26 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,71 - 5,49 (m, 1H), 4,79 - 4,67 (m, 3H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,29 - 4,16 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 4,04 – 4,01 (m, 2H), 3,93 - 3,79 (m, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,49 – 3,45 (m, 2H), 3,45 - 3,40 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,40 - 1,39 (s, 3H), 1,32 - 1,26 (s, 3H).
123a		

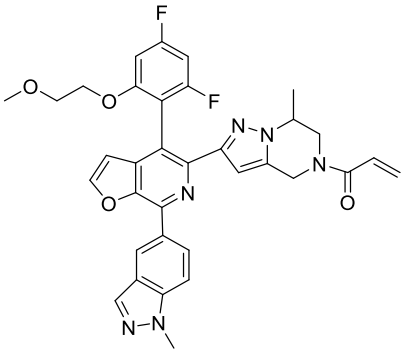
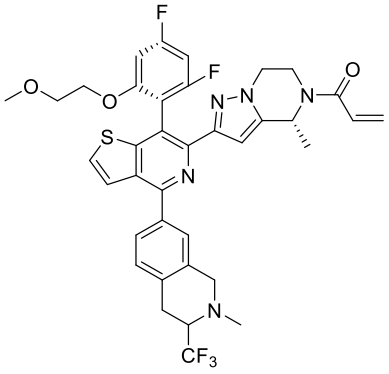
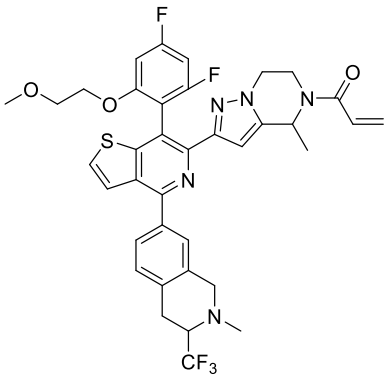
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
124		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 - 9,32 (m, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 2H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,70 - 5,47 (m, 1H), 4,91 - 4,88 (m, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,21 (m, 1H), 4,14 – 3,91 (m, 4H), 3,82 - 3,64 (m, 2H), 3,47 – 3,38 (m, 4H), 3,16 - 3,07 (m, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,92 - 1,76 (m, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
124a		
125		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 - 9,33 (m, 1H), 8,54 - 8,49 (m, 1H), 8,01 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 6,34 - 6,22 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 - 5,78 (m, 1H), 5,70 - 5,44 (m, 1H), 4,82 - 4,62 (m, 2H), 4,79 - 4,33 (m, 1H), 4,26 – 4,18 (m, 1H), 4,14 - 4,04 (m, 2H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,85 - 3,67 (m, 1H), 3,56 - 3,48 (m, 1H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,16 (m, 2H), 3,12 - 3,06 (m, 2H), 3,04 (s,

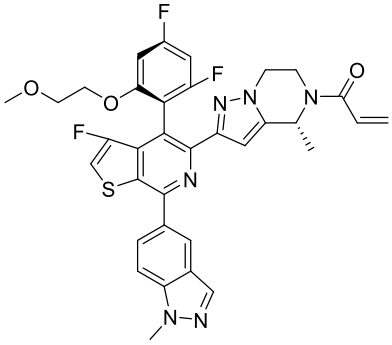
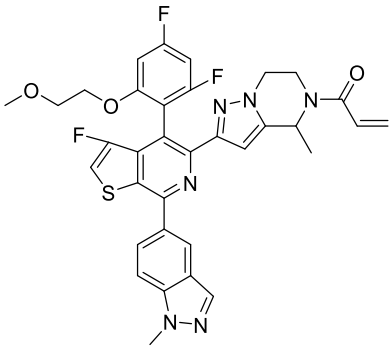
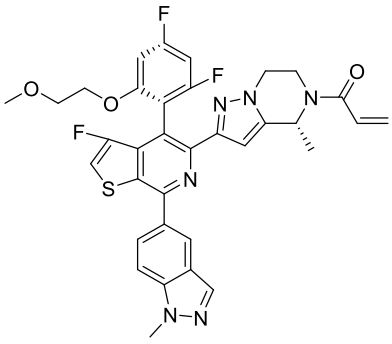
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3H), 1,65 - 1,52 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 3H).
125a		
126		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 1,7, 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,71 (m, 4H), 6,29 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 -5,42 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 4,24 – 4,04 (m, 5H), 4,04 – 3,93 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,15 (s, 3H), 1,47-1,35 (m, 3H).
126a		

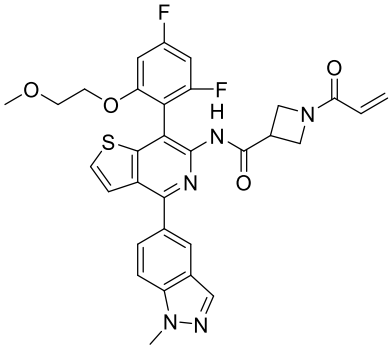
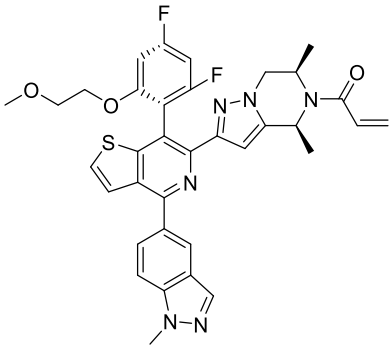
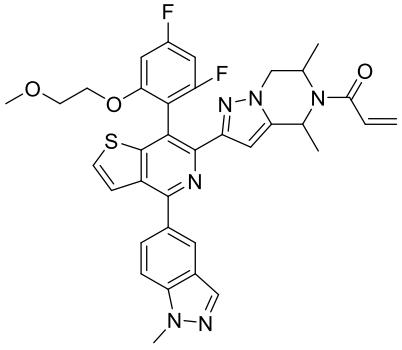
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
127		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,71 (m, 4H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,74 – 5,42 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,23 – 3,99 (m, 6H), 3,48 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,47 – 1,35 (m, 3H).
128		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,15 – 8,01 (m, 2H), 7,91 - 7,86 (m, 2H), 7,01 – 6,82 (m, 3H), 6,29 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 5,84 – 5,67 (m, 2H), 4,36 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,27 – 4,00 (m, 6H), 3,79 – 3,65 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H).
128a		

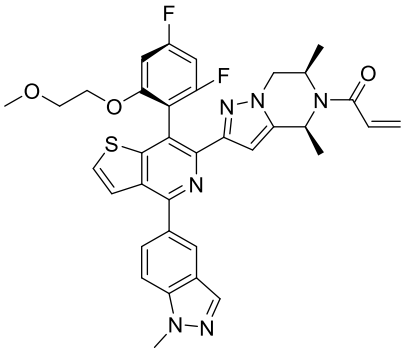
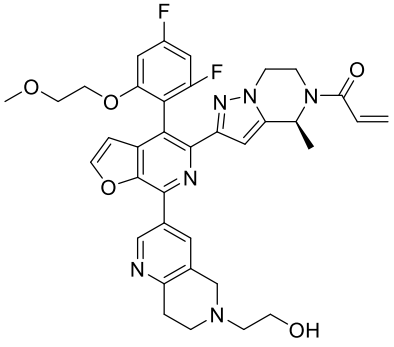
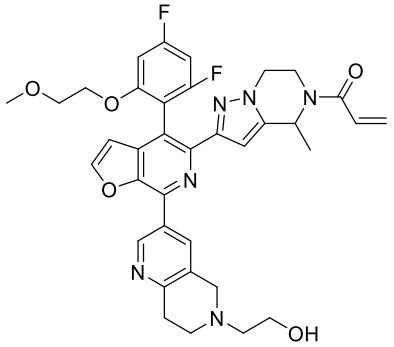
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
129		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 12,5, 7,2 Hz, 2H), 7,04 – 6,81 (m, 3H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,11 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 5,79 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 2H), 4,98 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,25 – 3,92 (m, 6H), 3,85 – 3,70 (m, 2H), 3,50 – 3,41 (m, 2H), 3,11 (s, 3H).
130		LCMS m/z [M+1]: 663,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 – 8,04 (m, 1H), 7,90 - 7,86 (m, 1H), 7,02 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,82 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,36 (m, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,42 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 4,33 (d, J = 9,7 Hz, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,45 – 3,36 (m, 2H), 3,12 – 2,95 (m, 3H), 2,65-2,18 (m, 2H), 21,96 -1,87 (m, 3H), 1,44 - 1,38 (m, 6H).
130a		

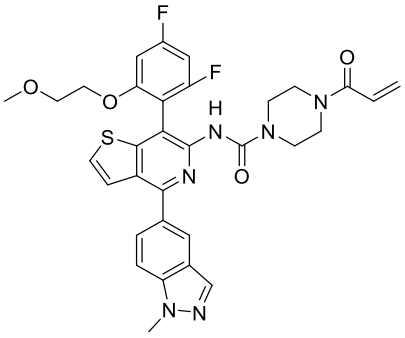
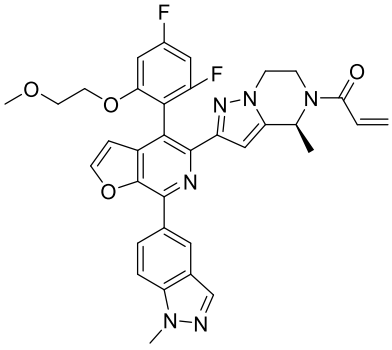
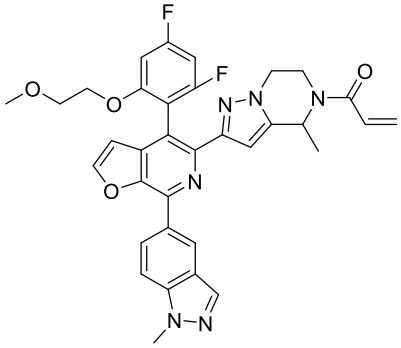
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
131		LCMS m/z [M+1]: 710,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 – 7,91 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 – 6. 79 (m, 2H), 6,77 – 6. 69 (m, 1H), 6,36 – 6. 23 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 – 5. 77 (m, 1H), 5,75 – 5. 44 (m, 1H), 4,64 – 4. 56 (m, 1H), 4,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 3H), 3,61 – 3. 36 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 1,52 – 1. 36 (m, 1H).
131a		
132		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,66 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 2H), 6,76 – 6,60 (m, 2H), 6,47 – 6,26 (m, 2H), 5,85 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,33 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,11 – 3,84 (m, 3H), 3,45 (dt, J = 18,4, 4,8 Hz, 2H), 3,10 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,37 (dd, J = 13,5, 6,4 Hz, 3H).

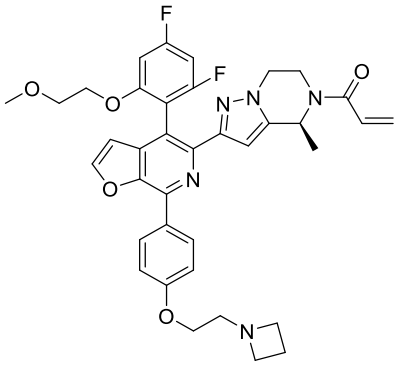
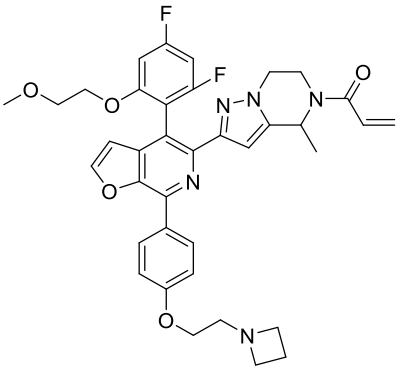
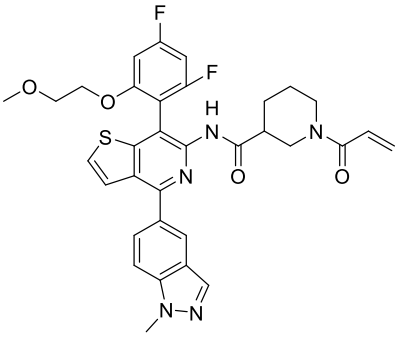
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
132a		
133		LCMS m/z [M+1]: 724,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,91 – 6. 79 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,38 – 6. 21 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73 – 5. 39 (m, 1H), 4,23 – 3,86 (m, 6H), 3,60 – 3. 48 (m, 1H), 3,44 – 3. 37 (m, 2H), 3,29 – 3,21 (m, 1H), 3,09 – 2,97 (m, 4H), 2,63 (s, 1H), 1,51 – 1. 38 (m, 3H).
133a		

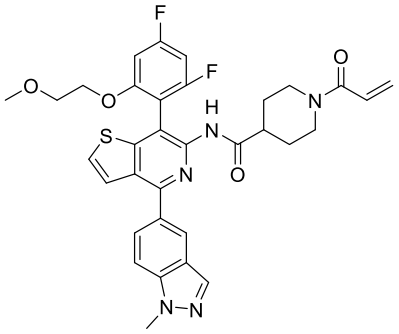
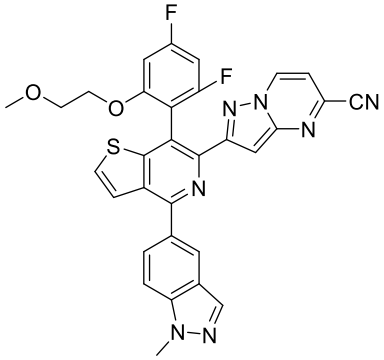
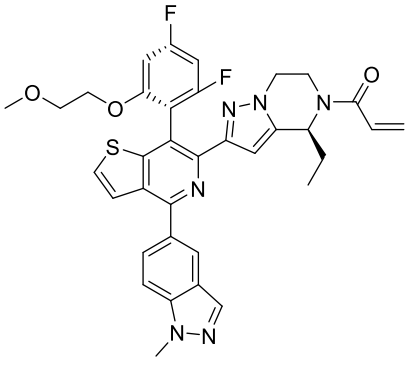
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
134		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 6,89-6,73 (m, 2H), 6,68-6,60 (m, 1H), 6,37-6,21 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,75 - 5,37 (m, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,13 - 3,99 (m, 2H), 3,98 - 3,91 (m, 1H), 3,85 - 3,62 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).
134a		
135		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,55 - 7,50 (m, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,37 - 6,21 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,75 - 5,37 (m, 1H), 4,51 - 4,30 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 4,12 - 3,96 (m, 3H), 3,85 - 3,64 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).

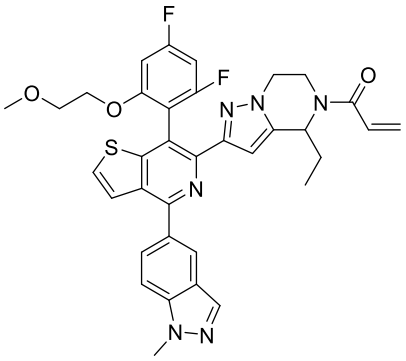
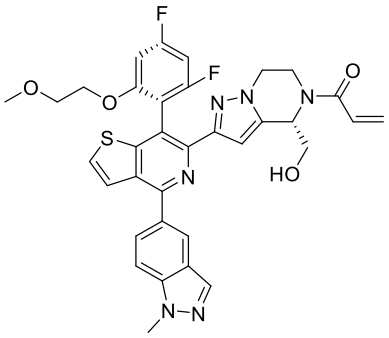
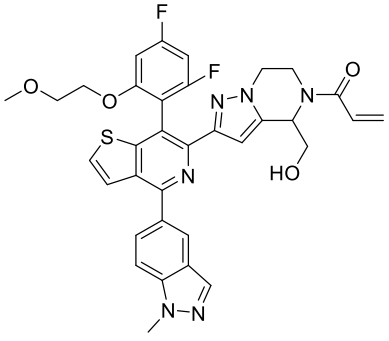
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
136		LCMS m/z [M+1]: 604,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,83 – 7,75 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,81 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 20,8, 11,1 Hz, 2H), 5,74 (dd, J = 9,3, 2,5 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,26 – 3,92 (m, 7H), 3,69 – 3,48 (m, 3H), 3,25 (d, J = 5,4 Hz, 3H).
137		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,07-8,03 (m, 2H), 7,89-7,84 (m, 2H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,35-6,20 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 4,25 (s, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,15-4,10 (m, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
137a		

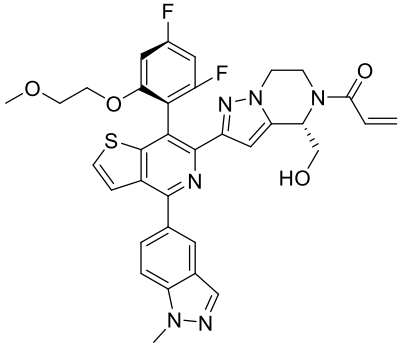
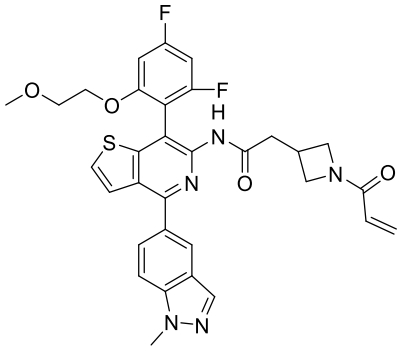
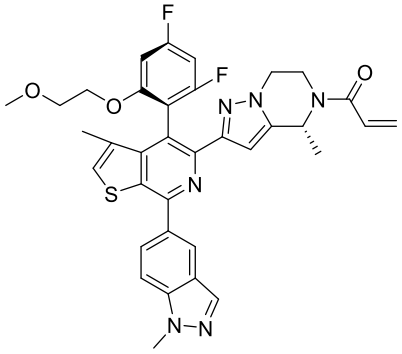
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
138		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,91-7,86 (m, 2H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,87-6,80 (m, 2H), 6,35-6,20 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83-5,80 (m, 1H), 5,60-5,45 (m, 1H), 4,27 (s, 2H), 4,20 (s, 3H), 4,15-4,08 (m, 2H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
139		LCMS m/z [M+1]: 671,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,56 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,04 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 18,5, 9,6 Hz, 2H), 6,65 – 6,52 (m, 2H), 6,21 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,74 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 92,1 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,32 (s, 1H), 4,13 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,07 – 3,53 (m, 8H), 3,50 – 3,40 (m, 2H), 3,33 (dd, J = 8,8, 4,6 Hz, 4H), 3,00 (d, J = 1,9 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H).
139a		

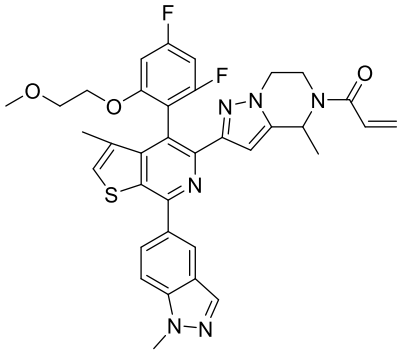
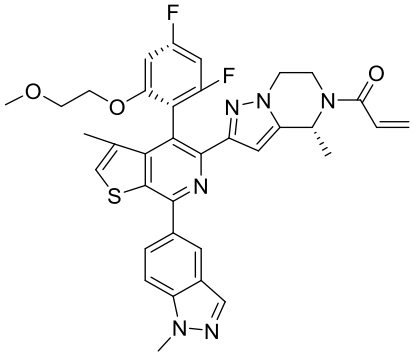
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
140		LCMS m/z [M+1]: 633,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,06 – 7,99 (m, 1H), 7,88 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 7,80 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,78 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 4,28 – 4,17 (m, 5H), 3,71 – 3,56 (m, 6H), 3,52 (s, 4H), 3,24 (s, 3H).
141		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (s, 1H), 8,59 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,14 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 17,0, 10,2 Hz, 2H), 6,78 – 6,69 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,54 (s, 1H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 4,28 (dt, J = 6,0, 4,2 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,16 – 4,05 (m, 2H), 4,00 – 3,91 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 7,6, 4,6 Hz, 2H), 3,12 (d, J = 3,4 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H).
141a		

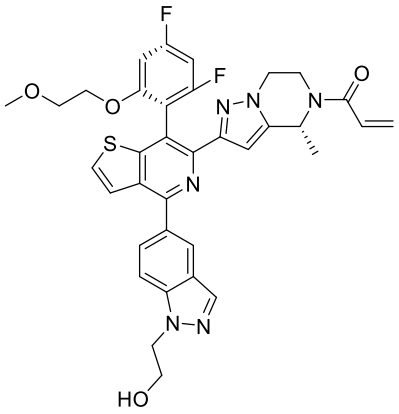
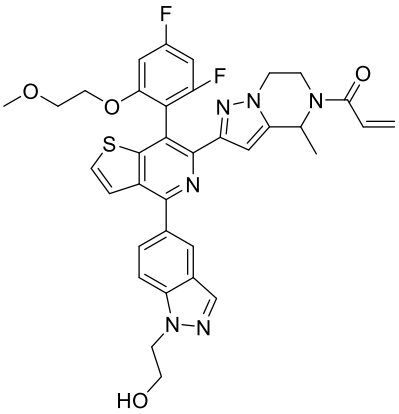
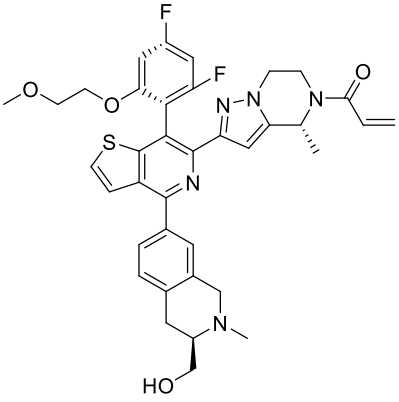
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
142		LCMS m/z [M+1]: 670,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 8,20 (s, 1H), 7,26 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 6,88 (dd, J = 17,0, 9,4 Hz, 2H), 6,79 – 6,67 (m, 2H), 6,37 – 6,26 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,77 – 5,52 (m, 1H), 4,40 – 4,26 (m, 7H), 4,20 – 4,06 (m, 2H), 4,00 – 3,78 (m, 2H), 3,77 – 3,70 (m, 2H), 3,46 (dd, J = 7,6, 4,0 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 3,13 (d, J = 3,2 Hz, 3H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,49 (s, 1H), 1,46 (s, 3H).
142a		
143		LCMS m/z [M+1]: 632,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 6,94 (s, 1H), 6,85 – 6,69 (m, 2H), 6,20 (dd, J = 15,8, 6,4 Hz, 1H), 5,79 – 5,70 (m, 1H), 4,37 (s, 1H), 4,23 – 4,14 (m, 4H), 4,06 (s, 1H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 3,30 – 3,20 (m, 3H), 3,17 – 3,00 (m, 1H), 2,86 – 2,70 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 1,96 (s, 1H), 1,74 (dd, J = 28,2, 17,0 Hz,

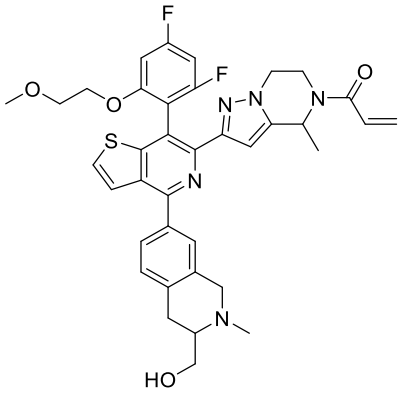
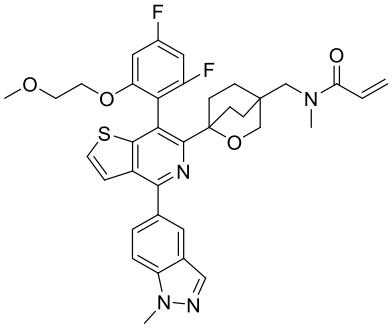
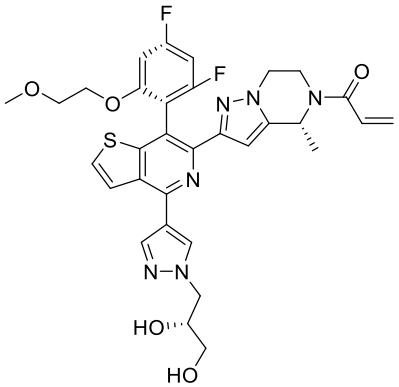
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2H), 1,59 (d, J = 12,9 Hz, 1H), 1,47 (s, 1H).
144		LCMS m/z [M+1]: 632,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 10,03 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,84 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 (dd, J = 16,4, 7,2 Hz, 2H), 6,77 (dd, J = 16,6, 10,5 Hz, 1H), 6,07 (dd, J = 16,7, 2,4 Hz, 1H), 5,65 (dd, J = 10,5, 2,3 Hz, 1H), 4,22 – 4,05 (m, 6H), 3,93 (s, 1H), 3,51 (s, 2H), 3,05 (s, 4H), 2,70 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 1,66 – 1,52 (m, 2H), 1,18 (d, J = 45,4 Hz, 3H).
145		LCMS m/z [M+1]: 594,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,14 – 8,08 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 – 7,56 (m, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,00 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 6,68 – 6,57 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 4,05 – 3,92 (m, 2H), 3,38 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H).
146		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,77– 7,65 (m, 3H), 6. 94 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6. 36– 6,21 (m, 1H), 6,16 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,66 – 5. 21 (m, 1H), 4,28 – 4. 12 (m, 4H), 4,10 – 3,89 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,92 – 1. 73 (m,

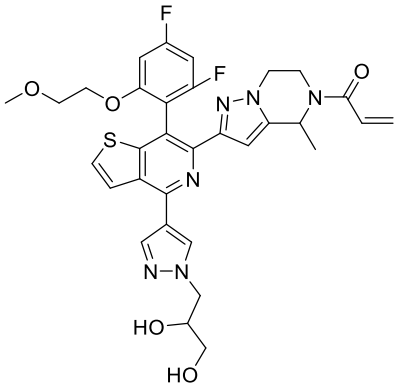
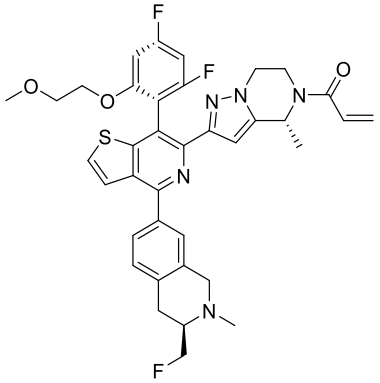
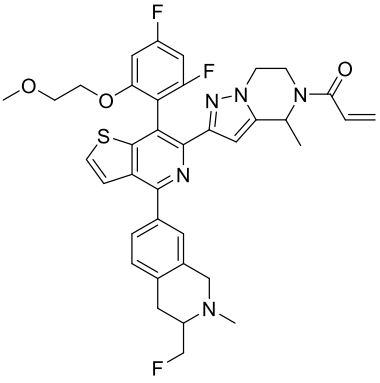
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2H), 1,01 – 0,88 (m, 3H).
146a		
147		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 2H), 7,88 - 7,82 (m, 2H), 6,97 - 6,80 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 - 5,77 (m, 1H), 5,65 - 5,40 (m, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,82 - 3,71 (m, 2H), 3,48 - 3,40 (m, 3H), 3,09 (s, 3H).
147a		

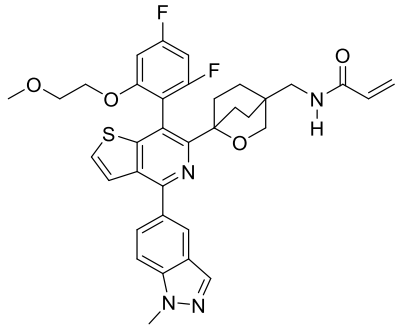
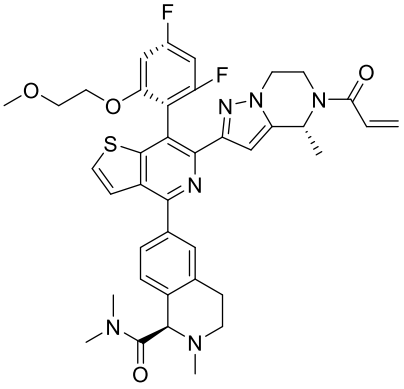
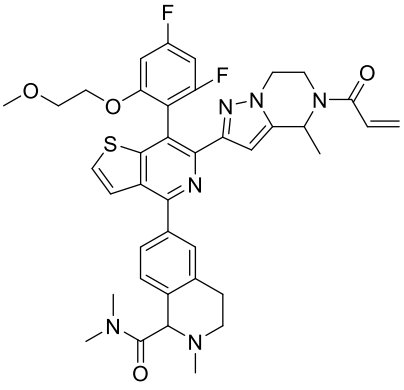
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
148		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 - 8,03 (m, 2H), 7,89 - 7,84 (m, 2H), 6,97 - 6,80 (m, 3H), 6,98 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 6,28 (dd, J = 16,6, 1,2 Hz, 1H), 6,12 (d, J = 18,6 Hz, 1H), 5,84 - 5,77 (m, 1H), 5,67 - 5,40 (m, 1H), 4,98 - 4,86 (m, 1H), 4,48 - 4,32 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,15 - 4,01 (m, 3H), 3,79 - 3,68 (m, 2H), 3,48 - 3,43 (m, 3H), 3,07 (s, 3H).
149		LCMS m/z [M+1]: 618,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 17,4, 7,2 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,19 (m, 2H), 5,74 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 13,2, 8,7 Hz, 1H), 4,33 – 4,04 (m, 6H), 3,99 – 3,84 (m, 1H), 3,71 (ddd, J = 17,1, 10,7, 6,0 Hz, 1H), 3,60 (s, 2H), 3,23 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 3,08 – 2,96 (m, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 2H).
150		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,77 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz,

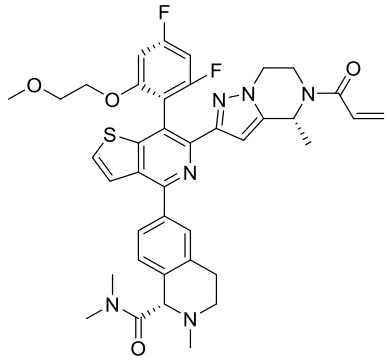
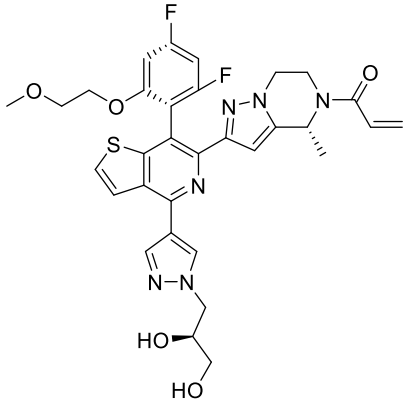
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 5,70 - 5,48 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 3,49 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,04 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 - 1,34 (s, 3H).
150a		
151		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,8, 1,7 Hz, 1H), 7,93 – 7,87 (m, 1H), 6,98 - 6,91 (m, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,77 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,70 - 5,48 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,36 – 4,31 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 3,83 - 3,71 (m, 1H), 3,49 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,04 (d, J = 1,1 Hz, 3H), 1,48 - 1,34 (s, 3H).

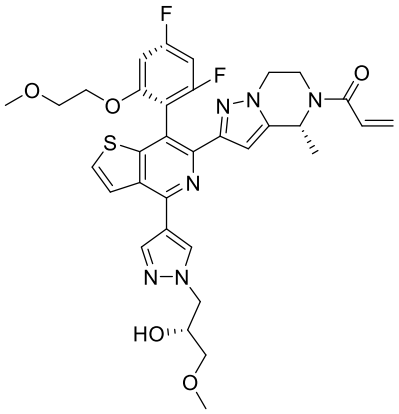
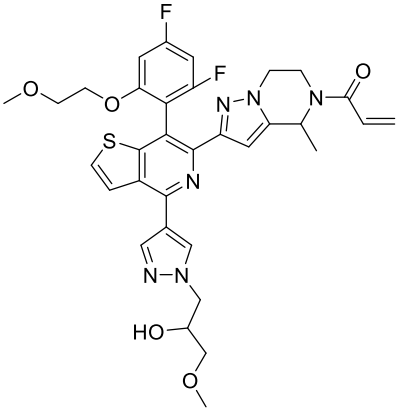
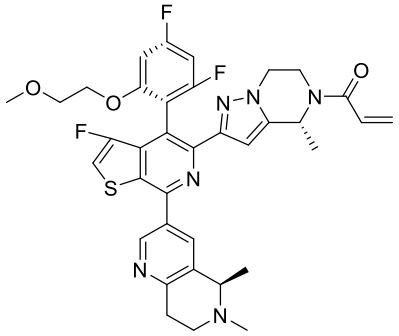
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
152		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,8, 1,3 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,73 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,86 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,37 – 6,18 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 82,5 Hz, 1H), 4,61 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 12,6, 2,6 Hz, 1H), 4,08 (ddd, J = 17,0, 10,8, 5,0 Hz, 5H), 3,77 (s, 1H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
152a		
153		LCMS m/z [M+1]: 686,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 – 7,93 (m, 2H), 7,89 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 – 6,71 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,71 - 4,56 (m, 2H), 4,28 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,21 – 4,02 (m, 4H), 3,85 – 3,71 (m, 2H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,15 (s,

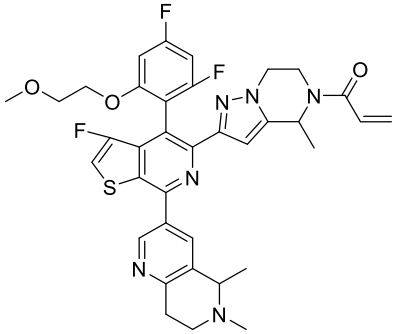
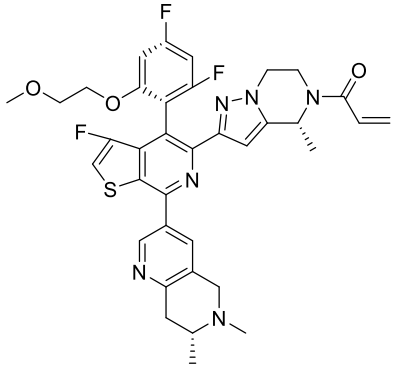
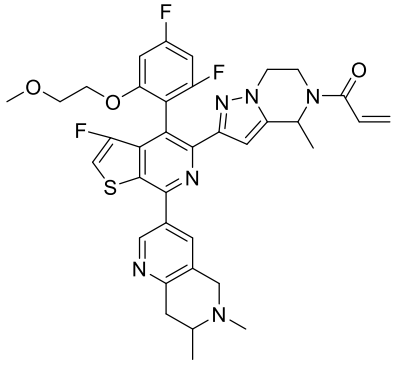
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2H), 3,06 (s, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 3H).
153a		
154		LCMS m/z [M+1]: 659,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,17 – 8,09 (m, 1H), 8,02 – 7,87 (m, 3H), 7,06 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,92 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,81 – 6,68 (m, 1H), 6,32 – 6,13 (m, 1H), 5,77 – 5,69 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 4H), 4,17 – 4,10 (m, 1H), 4,03 – 3,96 (m, 2H), 3,51 – 3,46 (m, 2H), 3,14 (s, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,27 – 1,95 (m, 4H), 1,80 – 1,60 (m, 4H).
155		LCMS m/z [M+1]: 651,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 18,8, 8,4 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 82,2 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,0, 4,1 Hz, 2H), 4,35 – 4,19 (m, 2H), 4,18 – 3,97 (m, 4H), 3,78 (s, 1H), 3,61 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H),

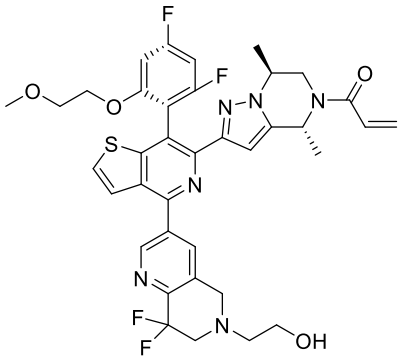
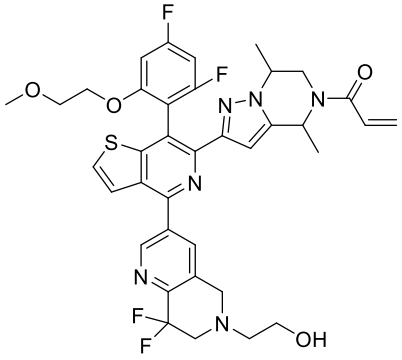
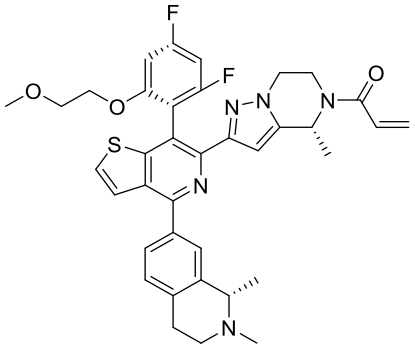
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,44 (s, 3H).
155a		
156		LCMS m/z [M+1]: 688,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,94 – 6,69 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 5,12 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 5,13 – 4,74 (m, 3H), 4,23 (dd, J = 12,8, 2,6 Hz, 1H), 4,17 – 3,98 (m, 4H), 3,50 – 3,37 (m, 4H), 3,16 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 3H).
156a		

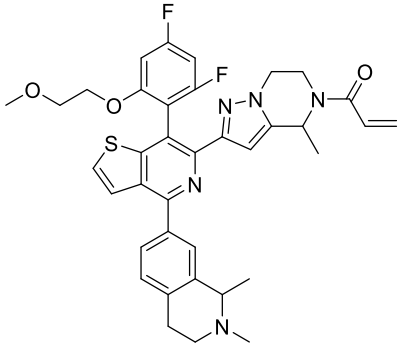
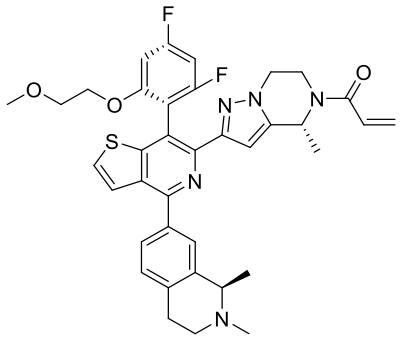
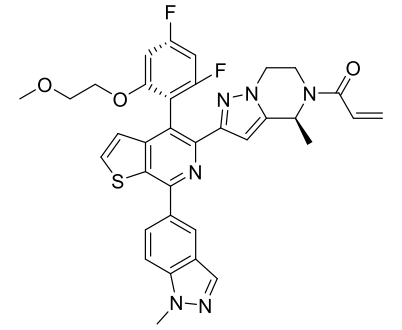
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
157		LCMS m/z [M+1]: 645,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 – 7,89 (m, 3H), 7,09 – 7,03 (m, 1H), 6,96 – 6,88 (m, 1H), 6,30 – 6,16 (m, 2H), 5,66 (dd, J = 8,8, 3,1 Hz, 1H), 4,29 – 4,10 (m, 5H), 3,95 (s, 2H), 3,54 – 3,44 (m, 2H), 3,14 – 3,07 (m, 5H), 2,26 – 2,14 (m, 2H), 2,10 – 1,95 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 2H), 1,65 – 1,53 (m, 2H).
158		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,58 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,41 - 7,31 (m, 2H), 7,20 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,77(m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,23 - 6,17 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,72 - 5,56 (m, 1H), 4,16 - 3,94 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,24 - 3,12 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,89 - 2,76 (m, 2H), 2,49 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 2,15 (s, 3H), 1,52 - 1,36 (m, 3H).
158a		

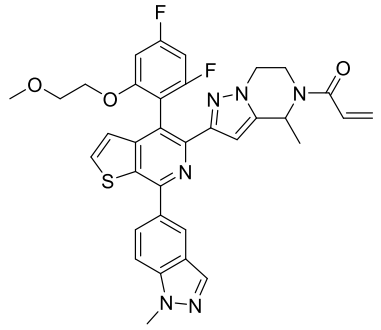
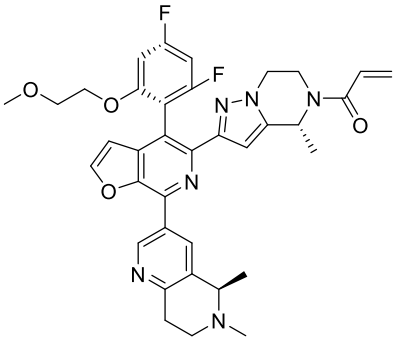
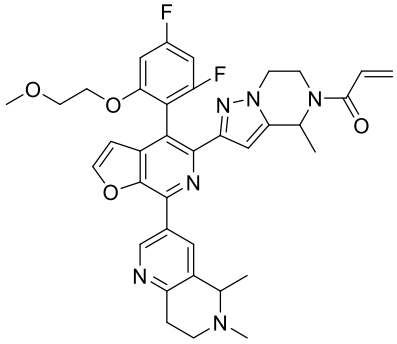
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
159		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,22 - 7,16 (m, 1H), 7,05 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,72 - 6,66 (m, 1H), 6,32 - 6,15 (m, 2H), 5,85 - 5,78 (m, 1H), 5,70 - 5,53 (m, 1H), 4,21 - 3,98 (m, 4H), 3,51 - 3,38 (m, 3H), 3,22 - 3,12 (m, 4H), 2,94 - 2,78 (m, 2H), 2,48 - 2,36 (m, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
160		LCMS m/z [M+1]: 651,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, J = 21,4 Hz, 1H), 8,34 (s, J = 6,9 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 17,8, 9,3 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 83,4 Hz, 1H), 4,47 (dd, J = 14,0, 4,1 Hz, 2H), 4,34 – 4,20 (m, J = 15,7, 13,3, 5,4 Hz, 2H), 4,17 – 3,91 (m, 4H), 3,78 (s, 1H), 3,61 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

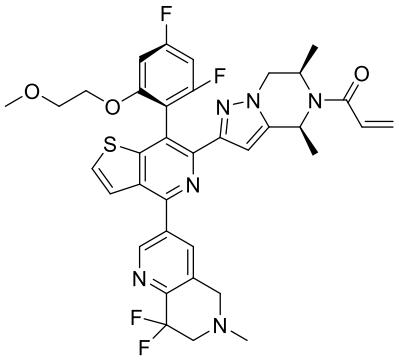
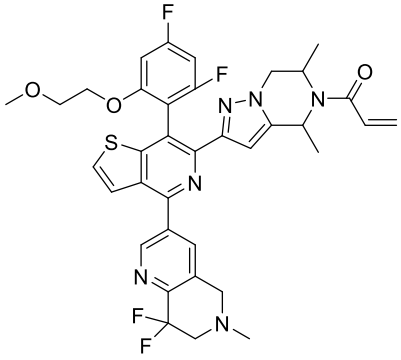
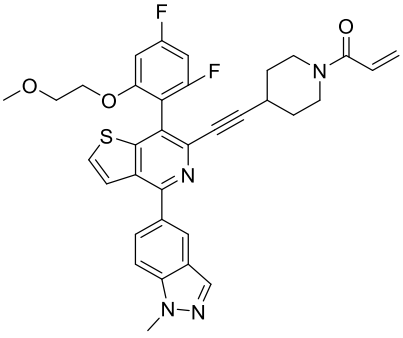
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
161		LCMS m/z [M+1]: 665,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 18,7, 8,5 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,16 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 4,37 (ddd, J = 21,4, 13,8, 5,8 Hz, 3H), 4,25 – 4,16 (m, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,52 – 3,39 (m, 7H), 3,04 (s, 3H), 1,55 – 1,35 (m, 3H).
161a		
162		LCMS m/z [M+1]: 689,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,90 - 6,76 (m, 2H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 6,37 - 6,21 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,86-5,79 (m, 1H), 5,74 - 5,40 (m, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 4H), 3,92 - 3,80 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25 - 3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,59 - 2,52 (m, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 3H).

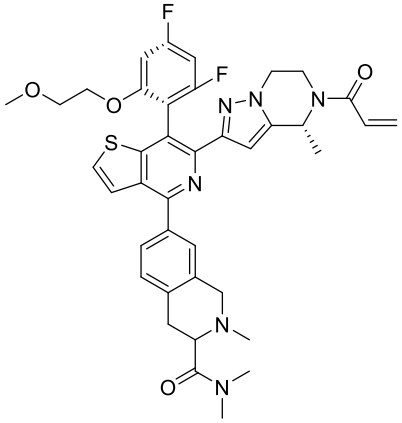
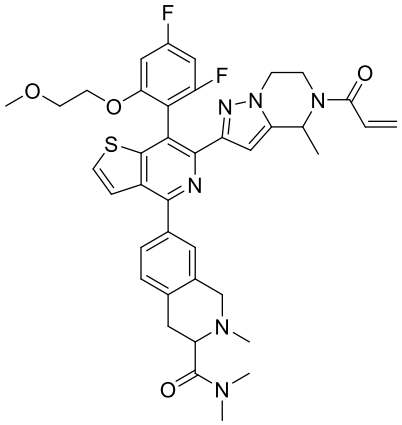
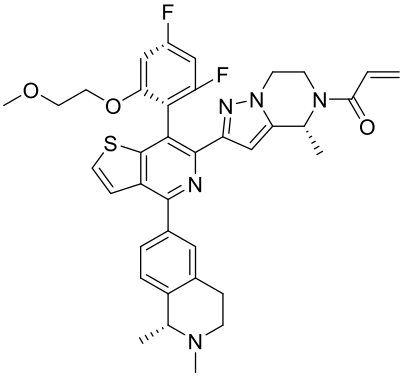
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
162a		
163		LCMS m/z [M+1]: 689,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,46 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 6,37 - 6,20 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 3,96 (m, 4H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 - 2,96 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 3H).
163a		

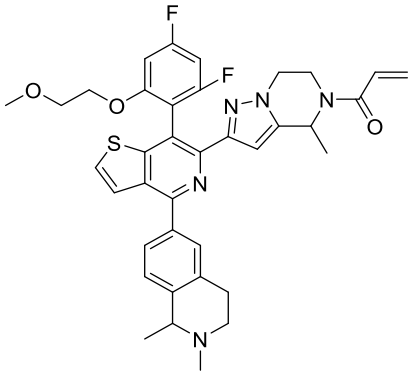
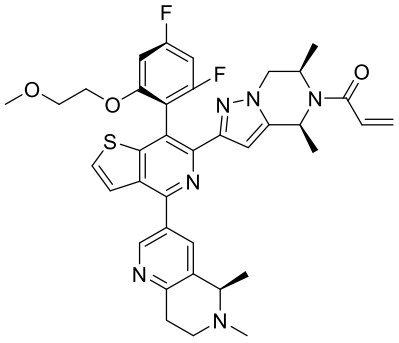
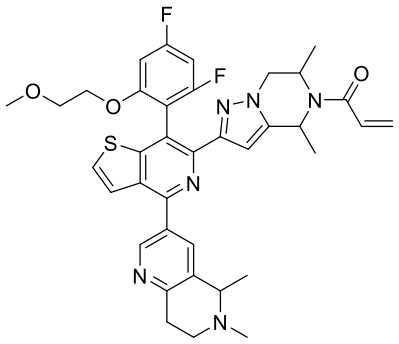
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
164		LCMS m/z [M+1]: 737,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,67-6,91 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,50 - 4,42 (m, 3H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 3,95 - 3,84 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,05 (s, 3H). 1,47-1,31 (m, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).
164a		
165		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (s, 1H), 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,77 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 6,34 - 6,23 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 - 5,78 (m, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 4,25 - 4,15 (m, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 4H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,12 - 3,01 (m, 5H), 2,97 - 2,87 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,48 - 1,37 (m, 3H).

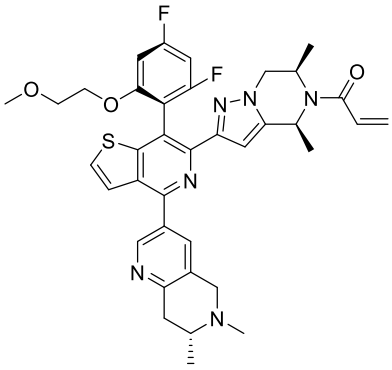
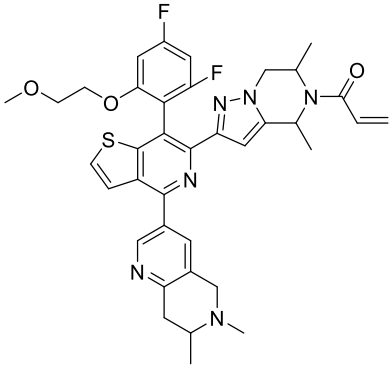
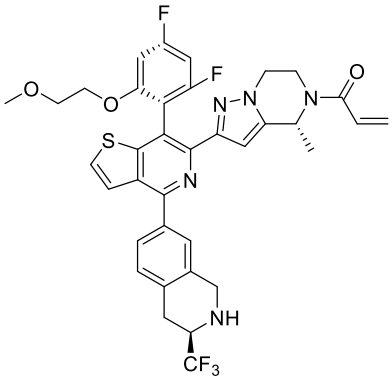
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
165a		
166		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (s, 1H), 7,76 - 7,70 (m, 2H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,77 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 6,34 - 6,23 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 - 5,78 (m, 1H), 5,72 - 5,54 (m, 1H), 4,15-4,25 (m,1H), 3,98-4,12 (m, 3H), 3,85-3,93 (m,1H), 3,46 - 3,39 (m, 2H), 3,24 - 3,15 (m, 1H), 3,06 - 2,96 (m, 5H), 2,85 - 2,75 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,48 - 1,37 (m, 3H).
167		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,32 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,77 – 5,41 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,06 (m, 5H), 4,03 – 3,93 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,54 – 1,34 (m, 3H).

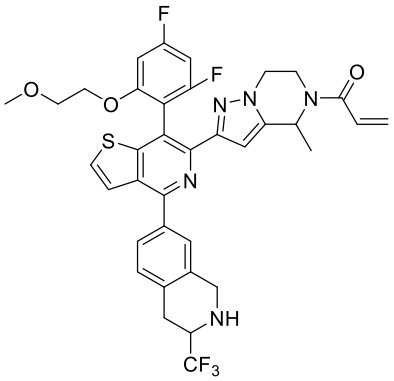
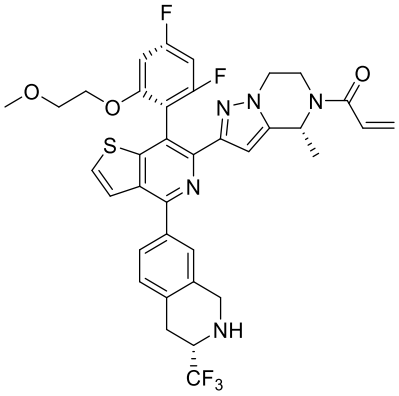
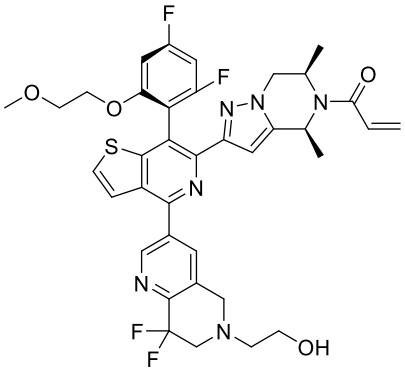
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
167a		
168		LCMS m/z [M+1]: 655,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,80 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,98 – 6,81 (m, 2H), 6,78 – 6,66 (m, 2H), 6,32 (s, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 77,3 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,31 – 4,22 (m, 1H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 4,00 – 3,89 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,31 – 3,24 (m, 1H), 3,18 – 3,06 (m, 5H), 2,93 – 2,86 (m, 1H), 2,58 (s, 3H), 2,50 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,50 – 1,39 (m, 3H).
168a		

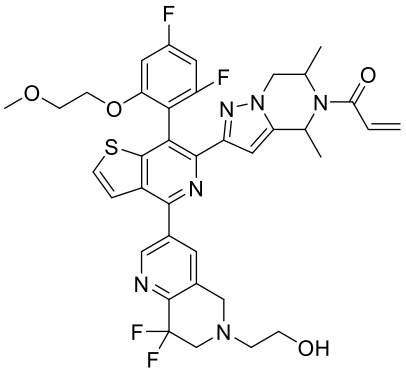
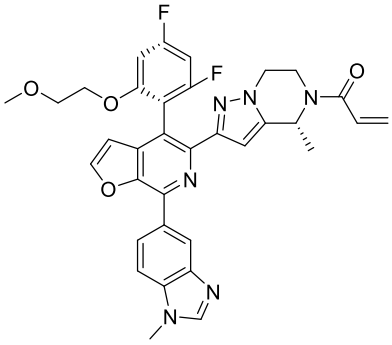
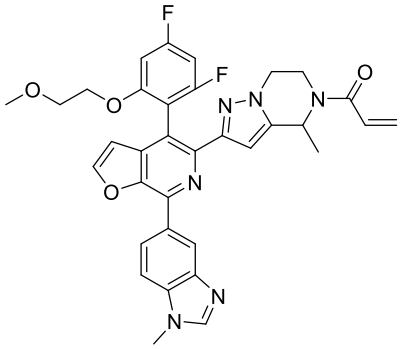
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
169		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,25 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 - 5,47 (m, 1H), 4,39 (s, 2H), 4,18 - 4,06 (m, 3H), 4,02 - 3,97 (m, 1H), 3,85 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
169a		
170		LCMS m/z [M+1]: 613,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,81-6,70 (m, 2H), 6,17 (dd, J = 16,8, 1,9 Hz, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 4,19-4,10 (m, 5H), 3,69-3,59 (m, 1H), 3,58-3,45 (m, 5H), 3,08 (s, 3H), 2,98-2,90 (m, 1H), 1,85-1,70 (m, 2H), 1,61-1,48 (m, 2H).

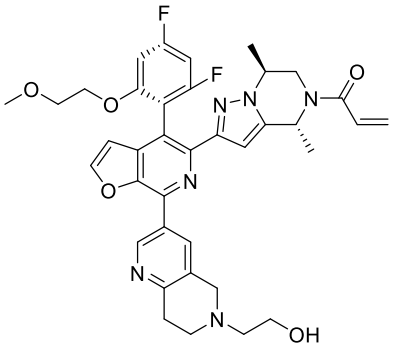
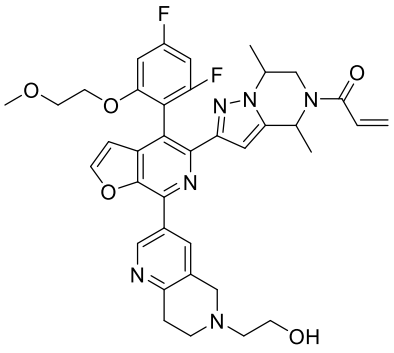
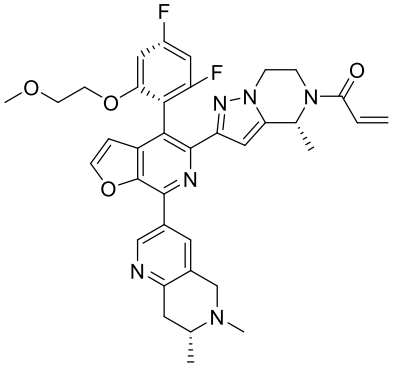
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
171		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 - 7,94 (m, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,77 – 6,68 (m, 1H), 6,33 - 6,22 (s,, 1H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,86 - 5,76 (m, 1H), 5,68 - 5,49 (m,1H), 4,96 – 4,88 (m, 2H), 4,83 - 4,73 (m, 2H), 4,64 - 4,58 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,13 - 3,99 (m, 3H), 3,82 - 3,68(m,1H), 3,64 - 3,55 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,11 - 3,06 (m, 5H), 3,04 (s, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 3H).
171a		
172		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,92 – 7,79 (m, 2H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 17,1, 10,7 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 86,3 Hz,

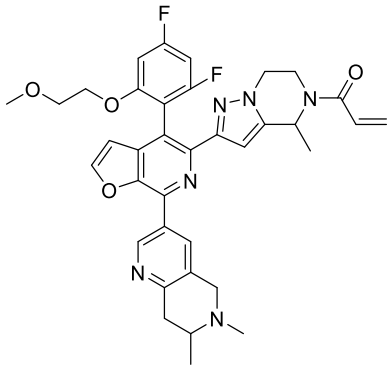
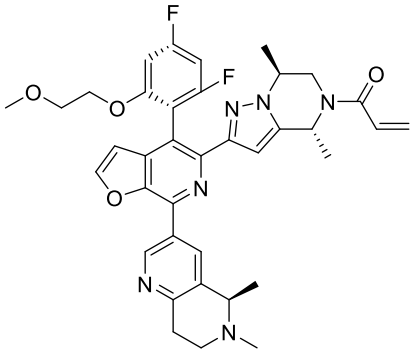
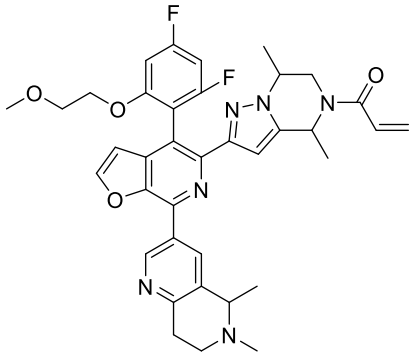
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 4,42 (s, 1H), 4,25 (dd, J = 46,4, 4,7 Hz, 1H), 4,08 (dd, J = 10,7, 5,9 Hz, 3H), 3,80 (s, 1H), 3,60 – 3,41 (m, 4H), 3,22 (d, J = 8,8 Hz, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (d, J = 17,6 Hz, 3H), 1,66 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H).
172a		
173		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,85 (m, 2H), 6,78 - 6,70 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 - 6,21 (m, 2H), 5,85 - 5,80 (m, 1H), 5,50 - 5,46 (m, 1H), 4,23 - 4,01 (m, 5H), 3,51 - 3,38 (m, 6H), 3,22 - 3,09 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,91 - 1,79 (m, 3H), 1,57 - 1,47 (m, 3H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
173a		

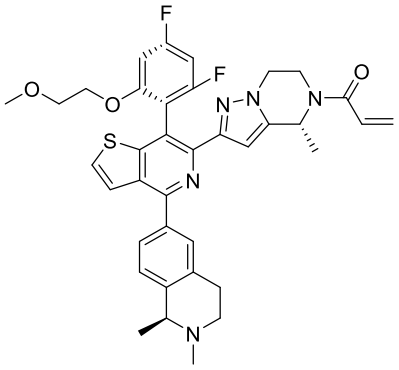
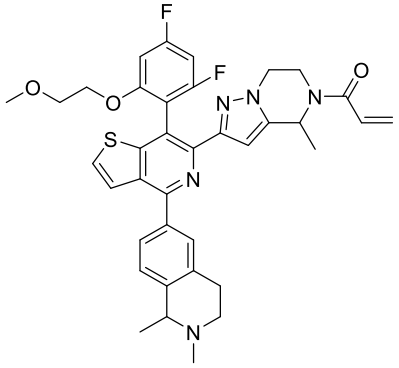
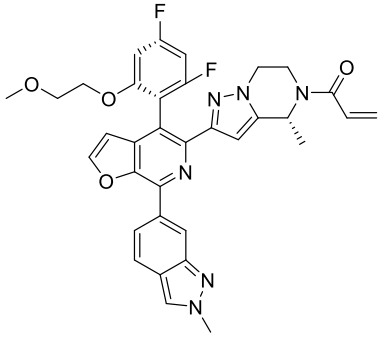
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
174		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,34 - 8,30 (m, 1H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,73 - 6,67 (m, 1H), 6,30 - 6,21 (m, 2H), 5,82 - 5,78 (m, 1H), 5,48 - 5,43 (m, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 5H), 3,58 – 3,40 (m, 6H), 3,22 – 3,11 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 1,53 - 1,45 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 3H), 1,19 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
174a		
175		LCMS m/z [M+1]: 710,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 – 7,75 (m, 3H), 7,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6. 81 (m, 2H), 6,78 – 6. 65 (m, 1H), 6,36 – 6. 23 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,75 – 5. 41 (m, 1H), 4,28 – 3,95 (m, 6H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 3,61 – 3. 36 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 5H), 1,37 – 1. 52 (m, 1H).

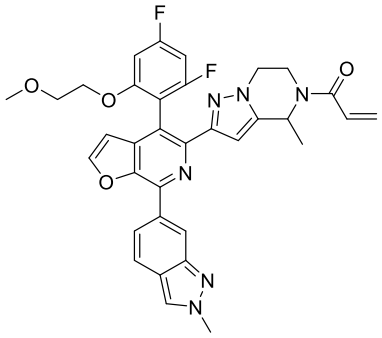
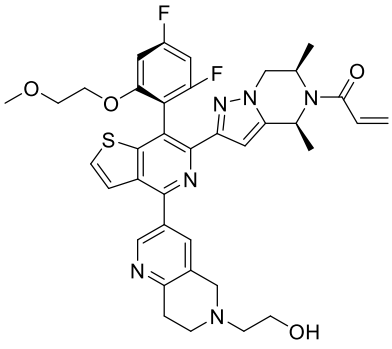
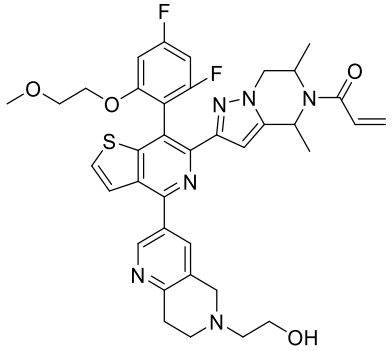
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
175a		
176		LCMS m/z [M+1]: 710,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 – 7,81 (m, 1H), 7,77 (d, J = 11,7 Hz, 2H), 7,67 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,95 – 6. 81 (m, 2H), 6,78 – 6. 65 (m, 1H), 6,36 – 6. 23 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,5 Hz, 1H), 5,75 – 5. 41 (m, 1H), 4,28 – 3,95 (m, 6H), 3,85 – 3,73 (m, 1H), 3,61 – 3. 36 (m, 2H), 3,25-3,01 (m, 5H), 1,37 – 1. 52 (m, 1H).
177		LCMS m/z [M+1]: 737,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,71 (m, 3H), 6,29 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,27 – 4,05 (m, 5H), 4,05 – 3,91 (m, 3H), 3,49 - 3,40 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 1,52 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

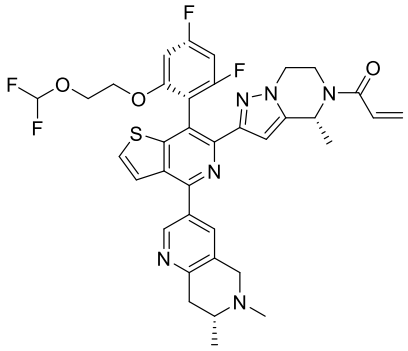
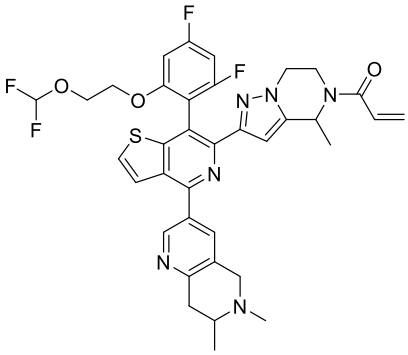
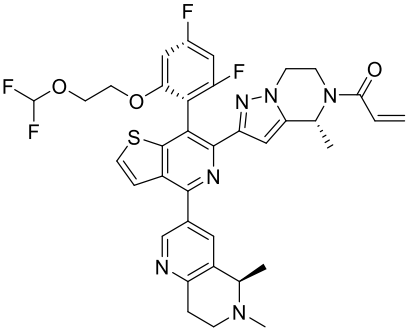
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
177a		
178		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,87 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 2H), 6,29 (d, J = 29,5 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 4,51 – 4,04 (m, 4H), 4,02 – 3,83 (m, 5H), 3,46 (dd, J = 9,7, 4,9 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
178a		

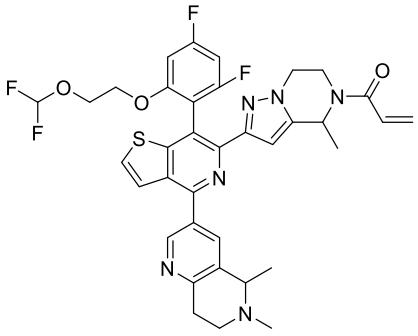
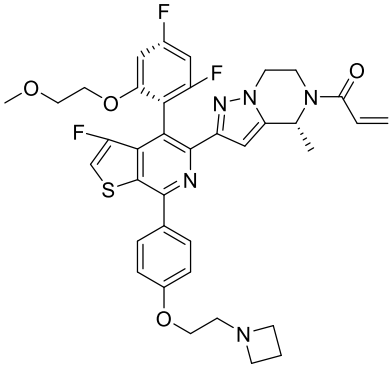
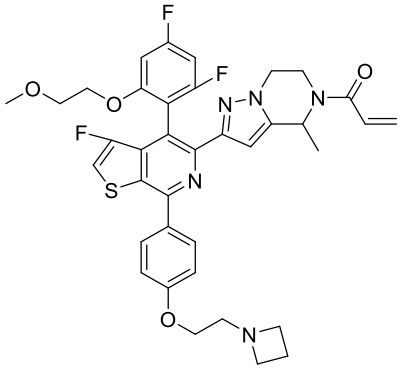
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
179		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 6,73 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,63 – 6,47 (m, 2H), 6,27 – 6,06 (m, 2H), 5,75 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,53 (d, J = 84,5 Hz, 1H), 4,37 – 4,26 (m, 1H), 4,12 (s, 1H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,88 – 3,64 (m, 7H), 3,35 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 3,10 – 2,91 (m, 8H), 2,72 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,37 (d, J = 23,4 Hz, 3H).
179a		
180		LCMS m/z [M+1]: 655,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,55 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,13 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 17,6, 10,1 Hz, 2H), 6,76 – 6,62 (m, 2H), 6,33 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 82,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 12,6, 3,0 Hz, 1H), 4,17 – 4,06 (m, 3H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 18,4, 9,4 Hz, 1H), 2,78 – 2,62 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,41 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

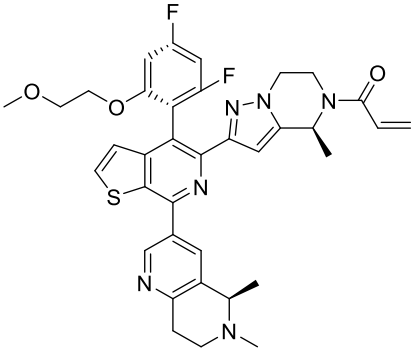
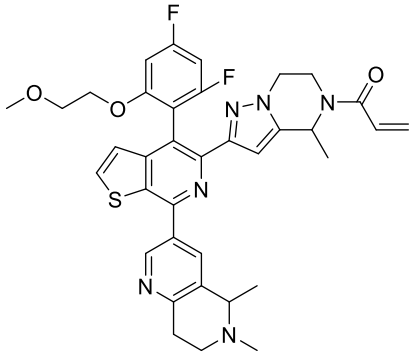
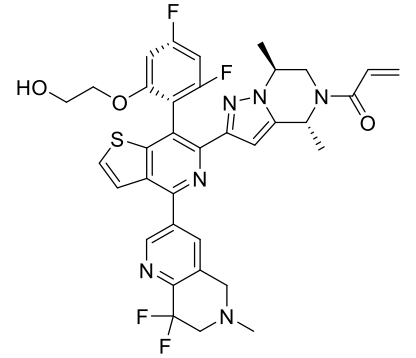
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
180a		
181		LCMS m/z [M+1]: 669,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,13 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,98 – 6,83 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 21,0, 12,6 Hz, 2H), 6,35 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,80 – 5,47 (m, 1H), 4,52 – 4,22 (m, 2H), 4,17 – 4,08 (m, 1H), 4,05 – 3,79 (m, 3H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,30 (s, 1H), 3,16 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,01 – 2,91 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,60 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 24,0 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H)
181a		

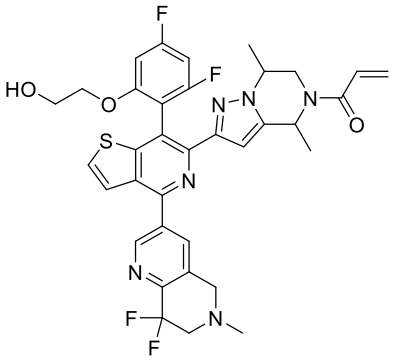
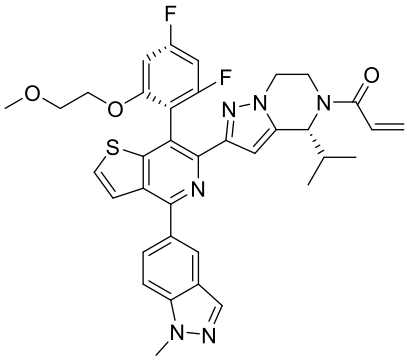
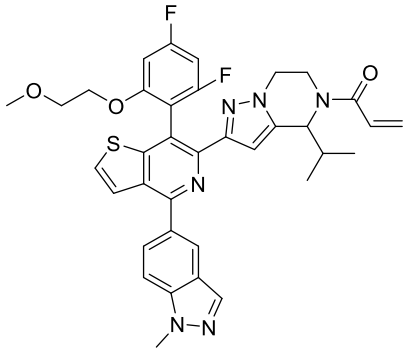
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
182		LCMS m/z [M+1]: 670,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 – 7,79 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,13 (m, 3H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,73 – 5,57 (m, 1H), 4,32 – 3,97 (m, 6H), 3,50 – 3,39 (m, 3H), 3,17 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,10 – 3,01 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 1,62 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H).
182a		
183		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,37 – 8,24 (m, 2H), 8,11 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 6,75 – 6,61 (m, 2H), 6,28 (d, J = 26,4 Hz, 2H), 5,74 (dd, J = 81,2, 46,9 Hz, 2H), 4,35 (d, J = 50,0 Hz, 4H), 4,20 (dd, J = 12,8, 3,4 Hz, 1H), 4,16 – 4,00 (m, 2H), 3,98 – 3,92 (m, 1H), 3,78 (s, 1H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).

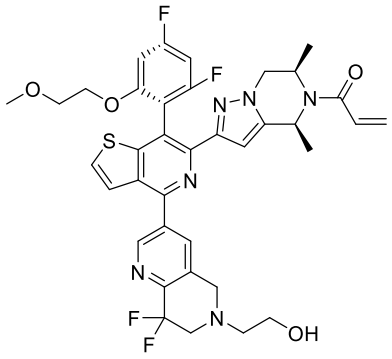
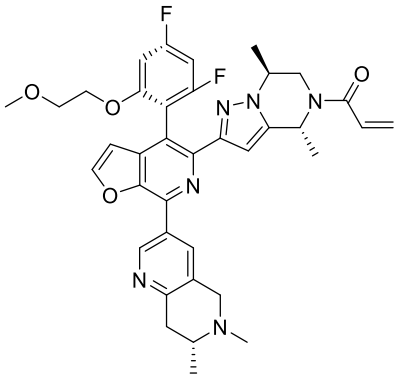
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
183a		
184		LCMS m/z [M+1]: 701,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 2H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 6,31(s, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,53-5,35 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,21 - 3,98 (m, 5H), 3,91 - 3,88 (m, 3H), 3,44 - 3,42 (m, 2H), 3,31 - 3,27 (m, 2H), 3,06 (s, 5H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
184a		

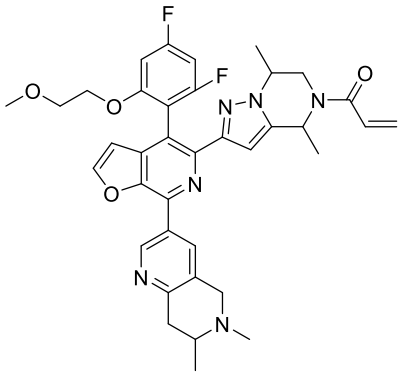
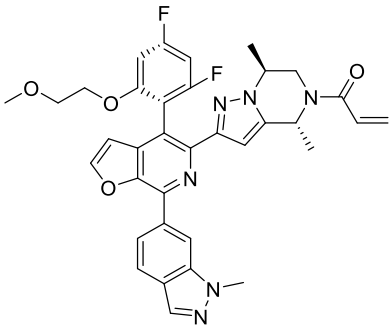
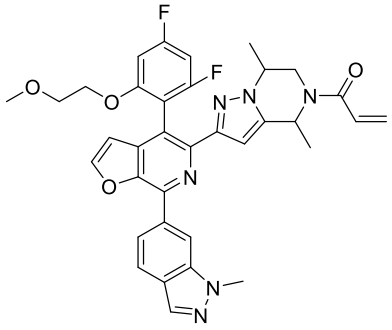
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
185		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,69 (m, 3H), 6,35 – 6,17 (m, 2H), 6,17 – 5,76 (m, 2H), 5,74 – 5,43 (m, 1H), 4,49 – 4,31 (m, 1H), 4,22 – 3,94 (m, 5H), 3,89 – 3,79 (m, 3H), 3,24 – 3,15 (m, 1H), 3,06 – 2,87 (m, 2H), 2,55 (s, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 3H), 1,32 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
185a		
186		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (s, 1H), 8,41 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,73 (m, 3H), 6,35 – 6,23 (m, 1H), 6,17 – 5,77 (m, 3H), 5,75 – 5,42 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,00 (m, 4H), 3,97 – 3,80 (m, 3H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,44 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,84 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 3H).

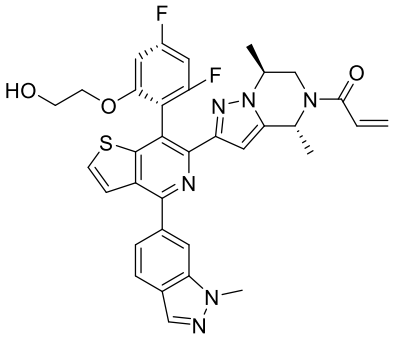
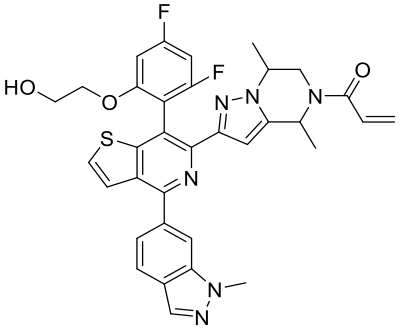
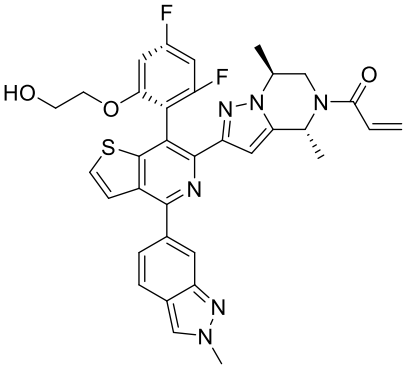
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
186a		
187		LCMS m/z [M+1]: 704,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 – 8,11 (m, 2H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,26 – 7,21 (m, 2H), 6,89 – 6,78 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,70 - 5,46 (m, 1H), 4,39 – 4,34 (m, 2H), 4,34 – 4,28 (m, 4H), 4,25 - 4,19 (m, 1H), 4,11 – 3,98 (m, 3H), 3,71 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,71 - 2,59 (m, 1H), 2,53 – 2,41 (m, 1H), 1,48 - 1,36 (s, 3H).
187a		

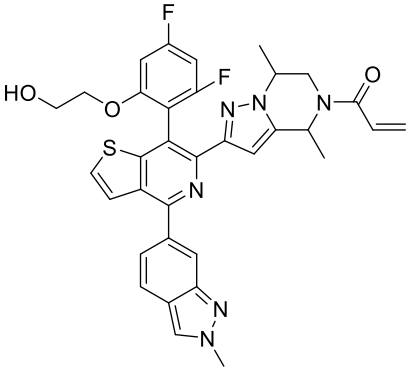
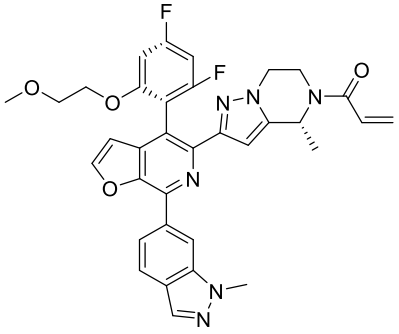
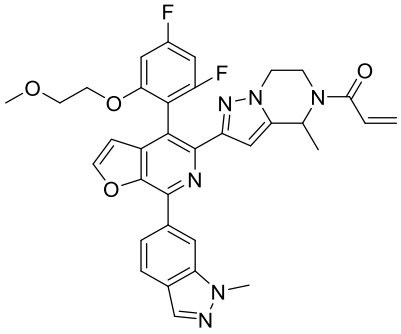
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
188		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,68 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,40 (m, 1H), 4,30 – 4,19 (m, 1H), 4,17 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,85 (m, 2H), 3,84 – 3,37 (m, 6H), 3,11 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 3H), 1,52-1,35 (m, 3H).
188a		
189		LCMS m/z [M+1]: 693,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,68 (dd, J = 9,2, 7,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 87,4 Hz, 1H), 4,42 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 4,28 – 3,84 (m, 5H), 3,72 – 3,42 (m, 3H), 3,29 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 2,61 (s, 3H), 1,50 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H).

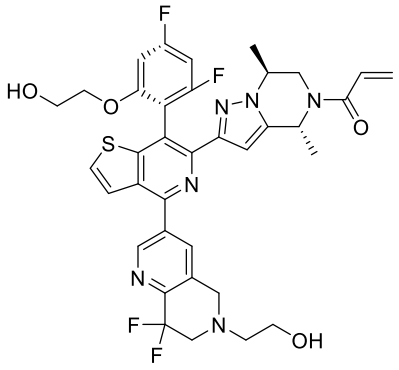
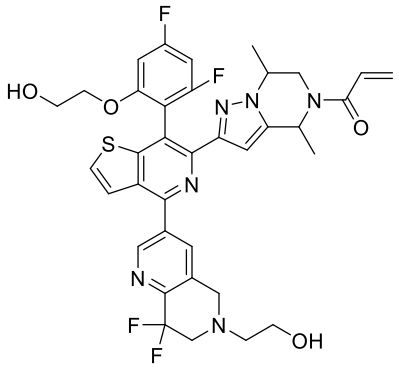
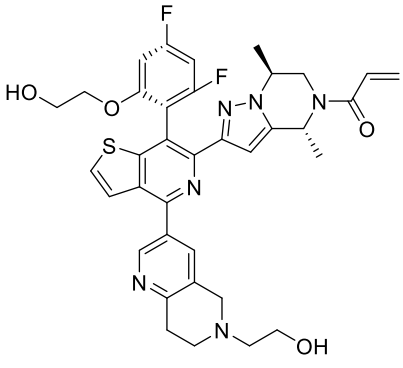
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
189a		
190		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,76 - 7,69 (m, 3H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,26 (t, J = 15,0 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,37-5,10 (m, 1H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,26 - 4,22 (m, 1H), 4,15 - 4,06 (m, 6H), 3,89 - 3,82 (m, 1H), 3,49 - 3,46 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,10-2,00 (m, 1H), 0,94 - 0,91 (m, 6H).
190a		

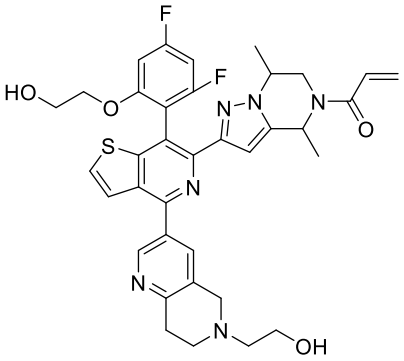
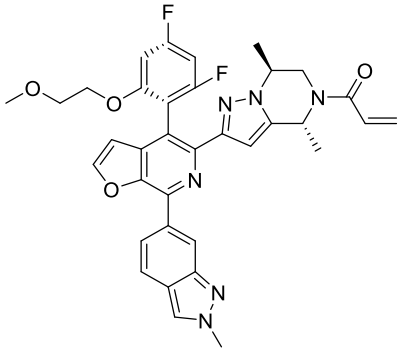
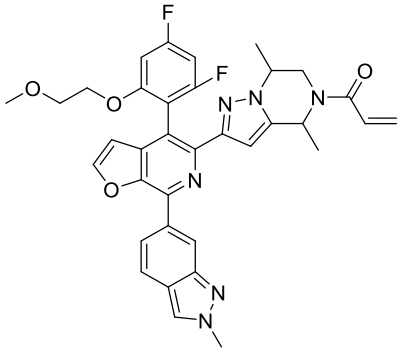
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
191		LCMS m/z [M+1]: 737,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,71 (m, 3H), 6,29 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,27 – 4,05 (m, 5H), 4,05 – 3,91 (m, 3H), 3,46 - 3,40 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 1,52 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
192		LCMS m/z [M+1]: 669,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,84 – 6,70 (m, 2H), 6,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,54 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,75 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,67 – 5,35 (m, 1H), 4,76 – 4,53 (m, 1H), 4,34 – 4,28 (m, 1H), 4,26 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,97 (m, 2H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,71 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 3,35 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (dd, J = 16,4, 2,8 Hz, 1H), 3,00 (s, 3H), 2,87 – 2,75 (m, 2H), 2,42 (s, 3H), 1,37 (d, J = 25,4 Hz, 3H), 1,21 (s, 3H), 1,19 (d, J = 2,6 Hz, 3H).

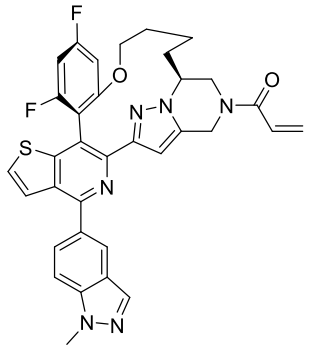
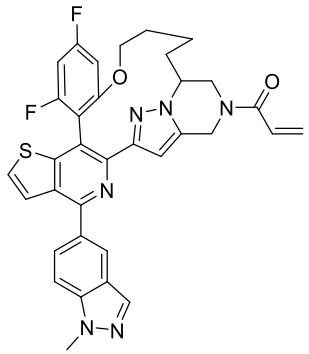
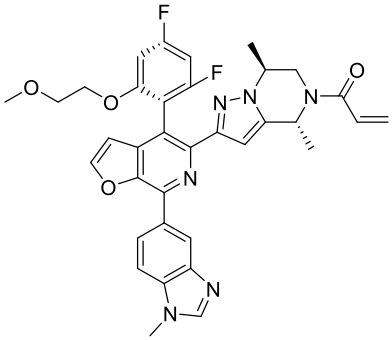
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
192a		
193		LCMS m/z [M+1]: 639,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 5,0, 3,0 Hz, 2H), 8,01 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,83 – 6,68 (m, 3H), 6,59 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,70 – 5,36 (m, 1H), 4,76 – 4,56 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,09 – 3,71 (m, 3H), 3,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,37 (d, J = 21,0 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H).
193a		

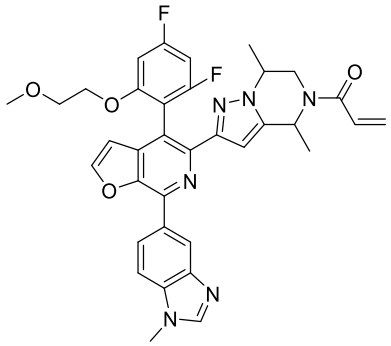
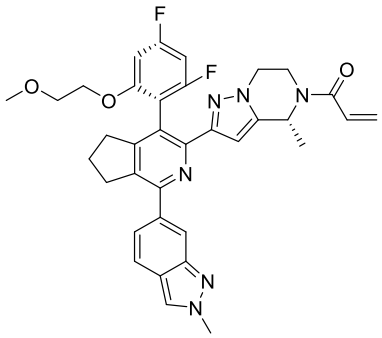
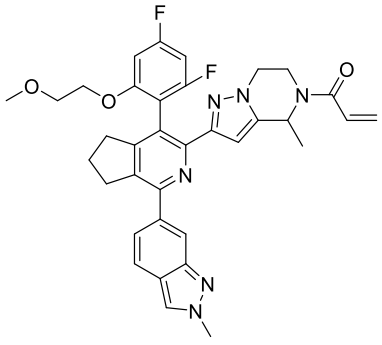
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
194		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,0, 1,2 Hz, 1H), 7,76 – 7,71 (m, 2H), 6,91 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,68 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 – 6,28 (m, 2H), 5,86 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,50 (m, 1H), 4,88 – 4,63 (m, 1H), 4,49 – 4,41 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,14 – 3,80 (m, 3H), 3,72 – 3,56 (m, 2H), 1,49 (d, J = 23,8 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H).
194a		
195		LCMS m/z [M+1]: 641,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 2H), 6,78 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,54 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 16,2 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,69 – 5,36 (m, 1H), 4,76 – 4,55 (m, 1H), 4,36 – 4,24 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,11 – 3,69 (m, 3H), 3,58 – 3,45 (m, 2H), 1,38 (d, J = 22,2 Hz, 3H), 1,14 (s, 3H).

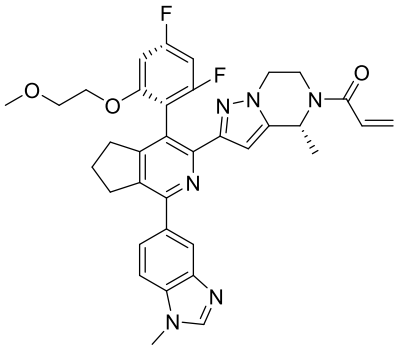
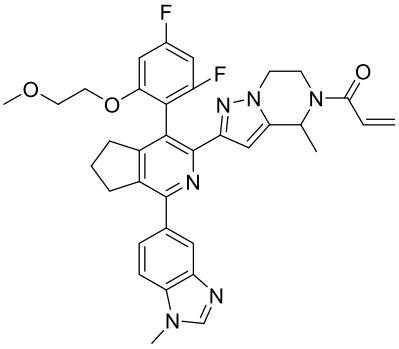
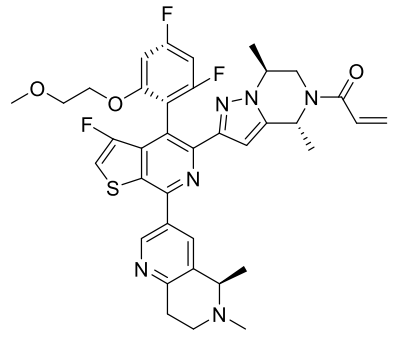
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
195a		
196		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 11,1 Hz, 2H), 6,80 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,72 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,12 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,31 – 3,94 (m, 7H), 3,81 (s, 1H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,14 (d, J = 3,6 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H).
196a		

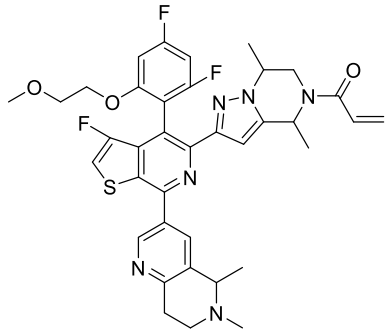
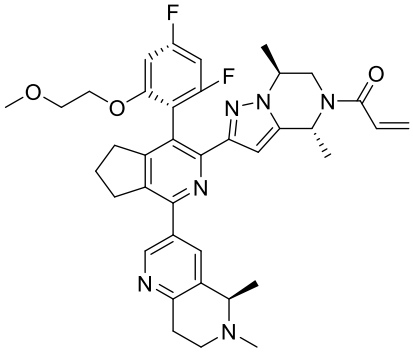
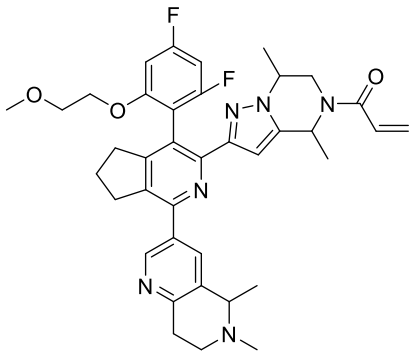
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
197		LCMS m/z [M+1]: 722,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,68 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 15,9 Hz, 2H), 5,92 – 5,48 (m, 2H), 4,51 – 4,16 (m, 2H), 4,06 (s, 4H), 3,84 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,60 (tdd, J = 17,4, 12,2, 5,0 Hz, 3H), 3,44 (t, J = 12,1 Hz, 2H), 2,90 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,50 (d, J = 20,9 Hz, 3H), 1,27 (s, 3H).
197a		
198		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 85,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,06 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 4H), 3,68 – 3,53 (m, 2H), 3,20 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,09 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,85 (t,

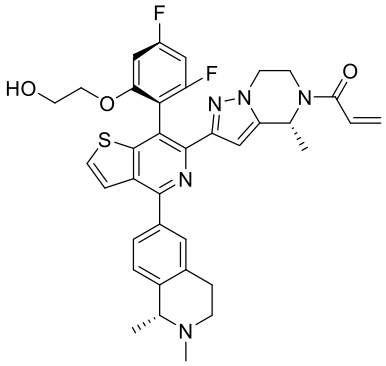
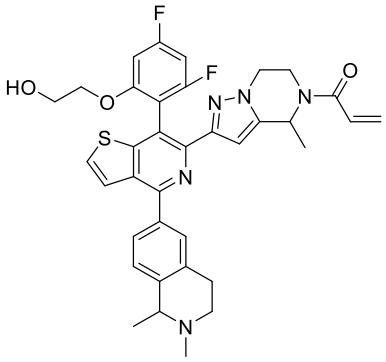
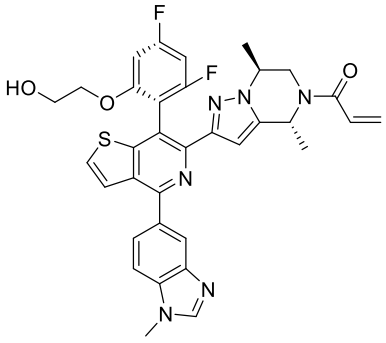
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		J = 5,7 Hz, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).
198a		
199		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,68 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,21 – 8,13 (m, 2H), 7,99 (dd, J = 2,1, 0,9 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 6,54 (ddd, J = 11,8, 11,4, 2,1 Hz, 2H), 6,28 – 6,14 (m, 2H), 5,74 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 84,0 Hz, 1H), 4,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 17,6 Hz, 4H), 4,06 – 4,00 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 90,8, 21,4 Hz, 1H), 3,37 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,00 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 21,3 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H)..
199a		

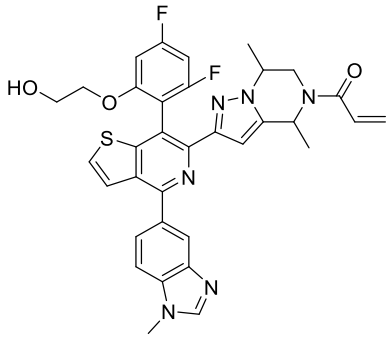
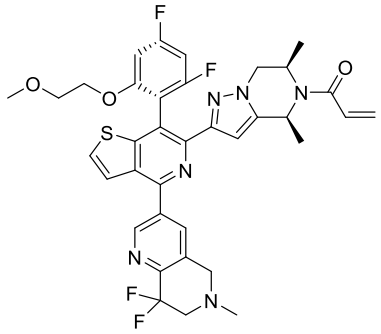
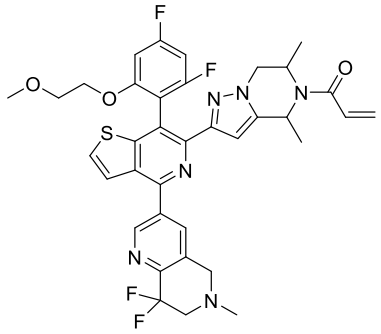
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
200		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (1H, s), 8,25 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz. 1H), 8,04 (dd, J =8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,94 -7,83 (m, 2H), 6,95 - 6,76 (m, 2H), 6,70 (d, J =11,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,25 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,90 - 5,81 (m, 1H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,74 - 4,55 (m, 2H), 4,48 - 4,22 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,15 - 3,90 (m, 1H), 3,80 - 3,71 (m, 1H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 1,92 - 1,65 (m, 2H), 1,61 - 1,45 (m, 1H), 1,20 - 1,05 (m, 1H), 0,61 - 0,48 (m, 1H).
200a		
201		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,75 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,98 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 12,6 Hz, 2H), 6,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,52 (td, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 6,22 (dd, J = 20,2, 10,0 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,55 (d, J = 86,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,06 (m, 2H), 4,03 (dt, J = 10,2, 4,9 Hz, 1H), 3,90 – 3,84 (m, 4H), 3,81 – 3,49 (m, 1H), 3,37 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,00

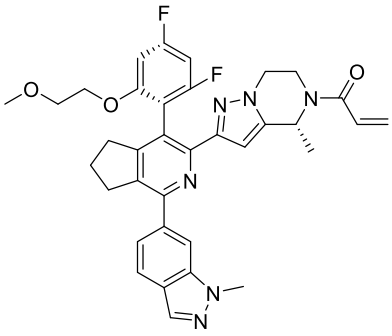
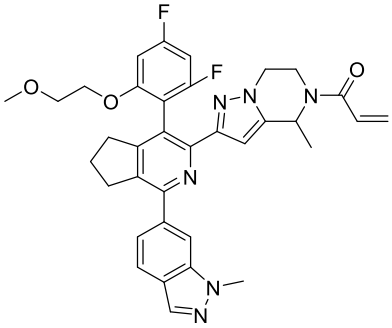
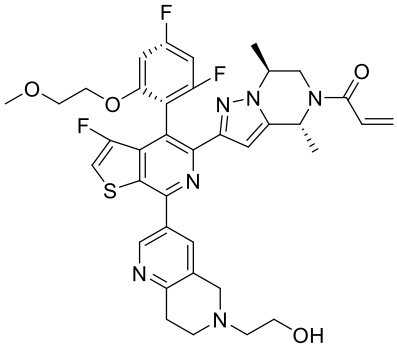
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		(d, J = 8,2 Hz, 3H), 1,39 (d, J = 22,5 Hz, 3H), 1,19 (s, 3H).
201a		
202		LCMS m/z [M+1]: 625,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,88 – 5,78 (m, 1H), 5,59 (d, J = 80,5 Hz, 1H), 4,47 – 4,19 (m, 4H), 4,19 – 4,10 (m, 2H), 4,08 – 3,92 (m, 2H), 3,87 – 3,59 (m, 1H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,27 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 2,96 – 2,84 (m, 1H), 2,80 – 2,70 (m, 1H), 2,19 – 2,08 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).
202a		

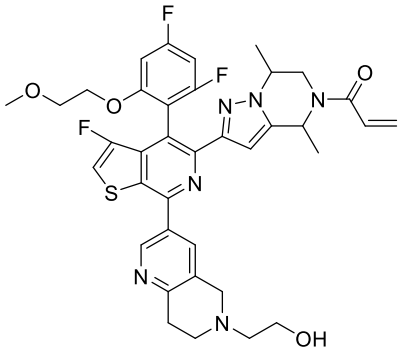
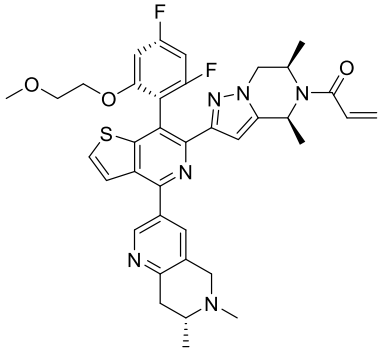
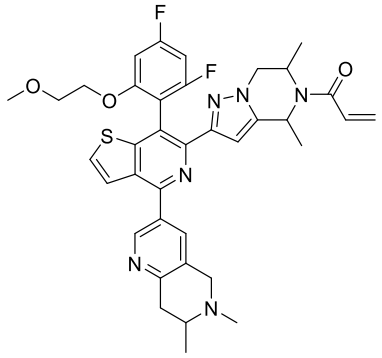
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
203		LCMS m/z [M+1]: 625,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 81,4 Hz, 1H), 4,51 – 4,08 (m, 3H), 4,08 – 3,89 (m, 5H), 3,78 (dd, J = 43,6, 24,1 Hz, 1H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,29 – 3,20 (m, 5H), 2,90 (dt, J = 15,4, 7,5 Hz, 1H), 2,81 – 2,68 (m, 1H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).
203a		
204		LCMS m/z [M+1]: 703,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 2H), 6,67 - 6,57 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,91 - 5,79 (m, 1H), 5,77 - 5,46 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,14 - 4,06 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,94 - 3,81 (m, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 3,50 - 3,35 (m, 5H), 3,11 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,84 (d, J = 8,0Hz, 3H), 1,54 - 1,37 (m, 3H),

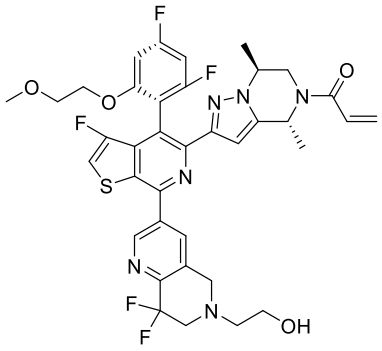
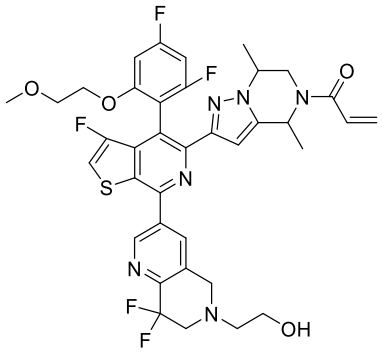
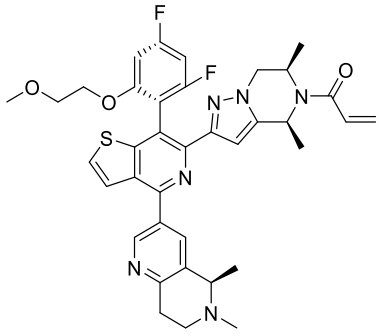
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,32 (s, 3H).
204a		
205		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,94 – 6,56 (m, 4H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,20 – 4,10 (m, 1H), 4,06 – 3,99 (m, 1H), 3,89 (s, 2H), 3,75 – 3,64 (m, 1H), 3,55 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,28 – 3,19 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 3,04 – 2,91 (m, 1H), 2,84 – 2,69 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 2H), 1,81 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,49 - 1,39 (m, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 3H).
205a		

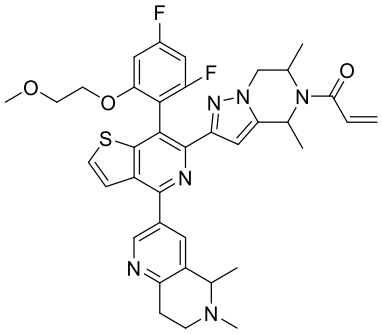
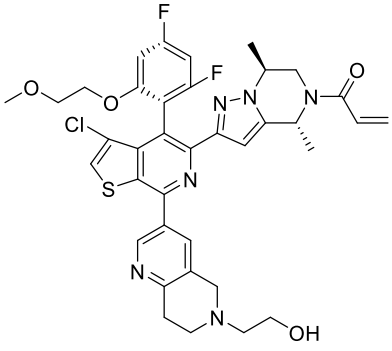
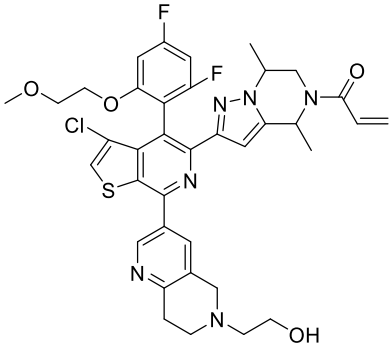
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
206		LCMS m/z [M+1]: 656,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,84 – 7,74 (m, 2H), 7,61 (dd, J = 35,2, 5,6 Hz, 2H), 7,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 12,0 Hz, 2H), 6,61 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,26 – 6,02 (m, 2H), 5,60 (dd, J = 90,7, 50,9 Hz, 2H), 4,53 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 4,45 – 3,69 (m, 6H), 3,66 – 3,24 (m, 6H), 2,90 (s, 3H), 1,64 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).
206a		
207		LCMS m/z [M+1]: 640,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 3,3 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 – 7,65 (m, 3H), 6,90 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,66 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 83,9 Hz, 1H), 4,76 – 4,20 (m, 2H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,89 – 3,42 (m, 3H), 1,49 (d, J = 23,4 Hz, 3H), 1,26 (s, 3H).

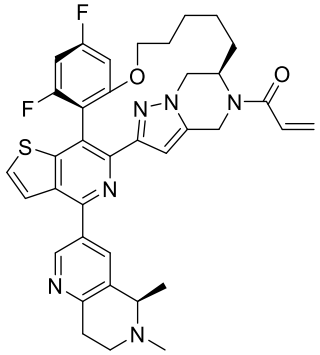
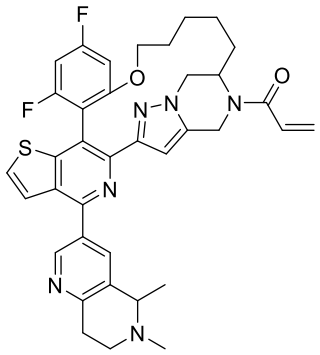
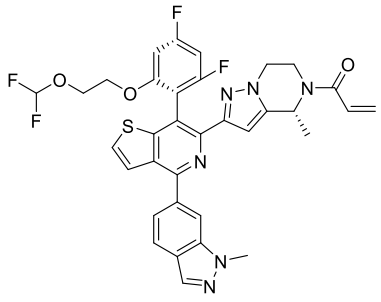
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
207a		
208		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,80 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 - 6,25 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 - 5,47 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,16 - 4,05 (m, 3H), 3,99 - 3,90 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
208a		

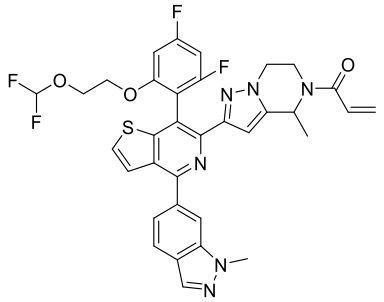
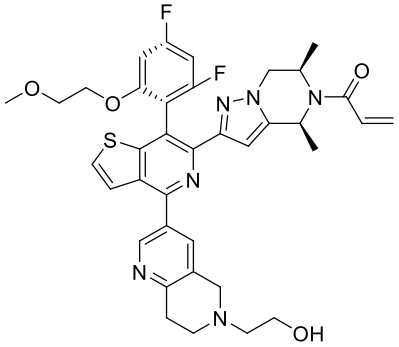
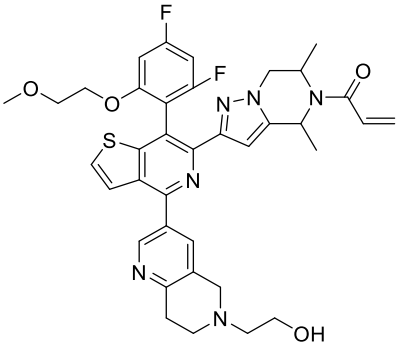
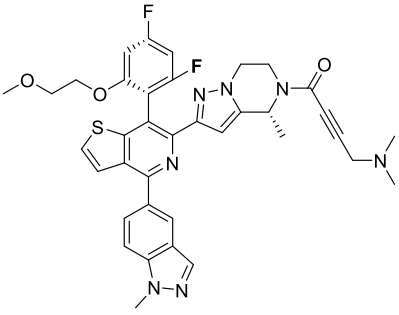
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
209		LCMS m/z [M+1]: 625,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 12,9 Hz, 2H), 8,03 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 6,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 5,88 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 5,61 (d, J = 89,8 Hz, 1H), 4,61 – 4,33 (m, 2H), 4,20 (t, J = 6,9 Hz, 7H), 3,81 (s, 1H), 3,60 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,30 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 3,18 (dd, J = 16,6, 8,8 Hz, 1H), 3,00 (dd, J = 16,6, 9,1 Hz, 1H), 2,29 (dd, J = 15,1, 7,6 Hz, 2H), 1,41 (s, 3H).
209a		
210		LCMS m/z [M+1]: 719,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,48 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,77 (m, 2H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,77 - 5,52 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 3H), 3,94 - 3,76 (m, 2H), 3,56 - 3,50 (m, 2H),,50 - 3,41 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 1,34 -

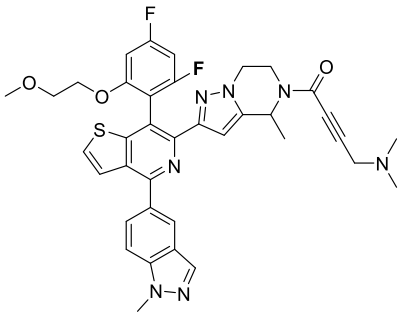
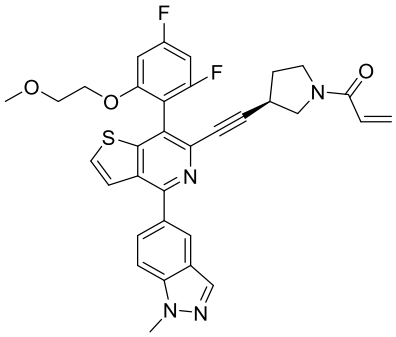
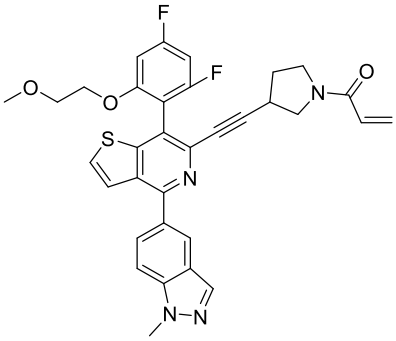
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,28 (m, 3H).
210a		
211		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,38 - 8,34 (m, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,30 - 6,17 (m, 2H), 5,83 - 5,77 (m, 1H), 5,50 - 5,42 (m, 1H), 4,78 - 4,69 (m, 2H), 4,22 - 4,13 (m, 2H), 4,13 - 3,96 (m, 4H), 3,57 - 3,50 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,17 (m, 2H), 3,09 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,59 (d, J= 6,5 Hz, 3H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
211a		

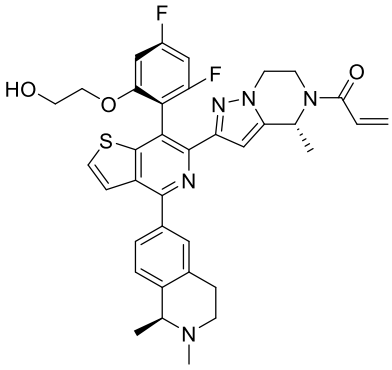
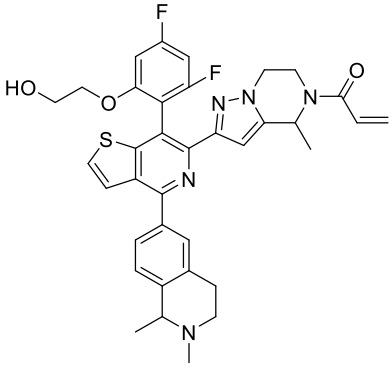
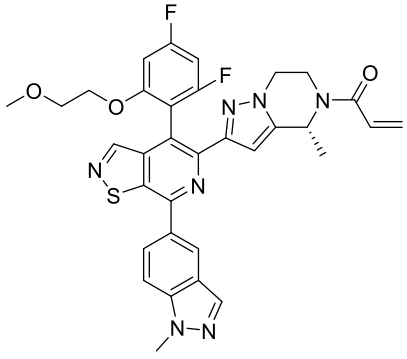
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
212		LCMS m/z [M+1]: 755,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,77 (m,2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,78 - 5,50 (m, 1H), 4,50 (s, 2H), 4,47- 4,38 (m, 1H), 4,12 - 4,07 (m, 1H), 4,98 - 4,03 (m, 1H), 3,98 - 3,90 (m, 4H), 3,48 - 3,41 (m, 3H), 3,29 - 3,24 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,53 - 1,38 (m, 3H), 1,33 - 1,24 (m, 3H).
212a		
213		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,46 - 8,41 (m, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 6,77 - 6,71 (m, 1H), 6,42 - 6,30 (m, 2H), 5,83 - 5,76 (m, 1H), 5,50 - 5,42 (m, 1H), 4,24 - 3,88 (m, 6H), 3,78 – 3,67 (m, 1H), 3,47 - 3,40 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H).

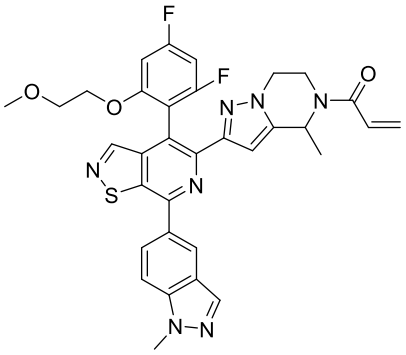
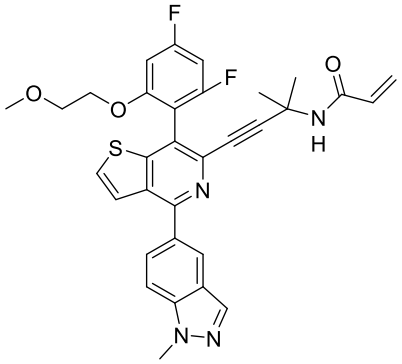
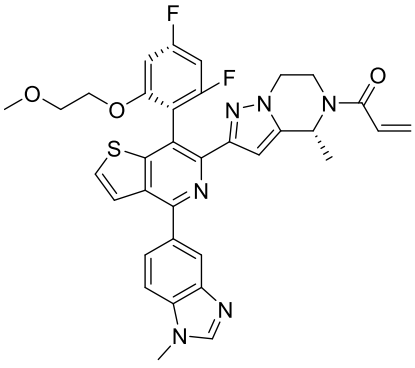
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
213a		
214		LCMS m/z [M+1]: 735,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 6,59 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, J =10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,70 - 5,46 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,00 - 4,12 (m, 5H), 3,53 - 3,45 (m, 7H), 3,06 (s, 3H), 1,50 -1,36 (m, 3H), 1,35-1,21 (m, 3H).
214a		

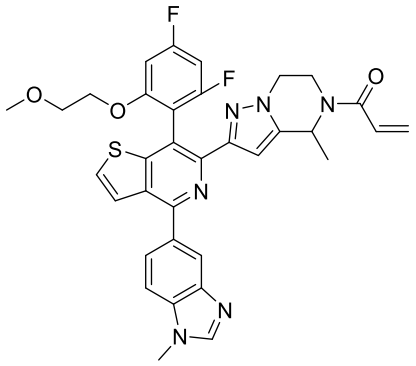
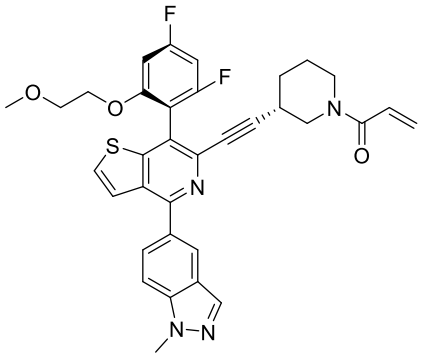
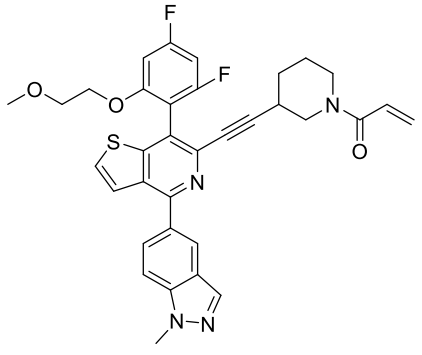
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
215		LCMS m/z [M+1]: 667,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,51 – 8,44 (m, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,69 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,86 – 5,78 (m, 2H), 5,07 – 5,00 (m, 1H), 4,83 – 4,76 (m, 1H), 4,70 – 4,61 (m, 1H), 4,57 – 4,32 (m, 3H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 3,80 – 3,69 (m, 2H), 3,49 – 3,40 (m, 2H), 3,17 – 3,06 (m, 3H), 1,95 – 1,78 (m, 3H), 1,68 – 1,50 (m, 2H), 1,27 – 0,90 (m, 6H).
215a		
216		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,13-8,03 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90-6,80 (m, 2H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (d, J= 10,8 Hz, 1H), 5,80-5,40 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 1H), 4,25-4,10 (m, 5H), 3,95-3,85 (m, 2H), 1,55-1,35 (m, 3H).

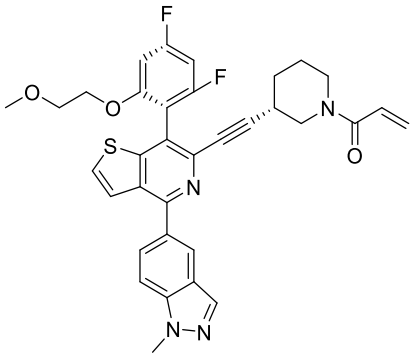
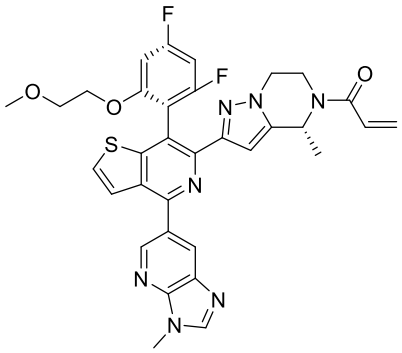
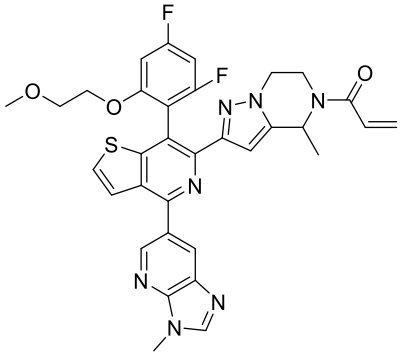
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
216a		
217		LCMS m/z [M+1]: 701,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,74 (m, 3H), 6,29 - 6,24 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 2H), 4,85 - 4,75 (m, 2H), 4,25 – 3,96 (m, 7H), 3,59 – 3,53 (m, 2H), 3,50 - 3,44 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
217a		
218		LCMS m/z [M+1]: 696,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,6, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 5,6, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,79 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,15 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 5,67 - 5,62 (m, 1H), 4,80

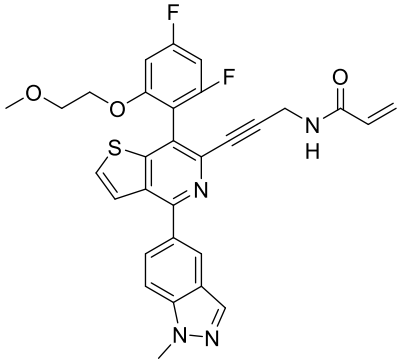
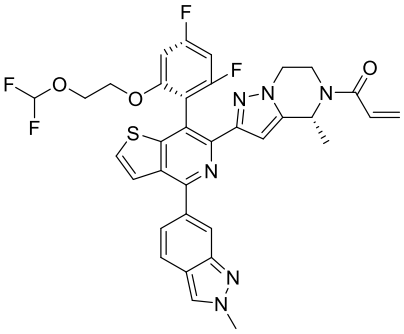
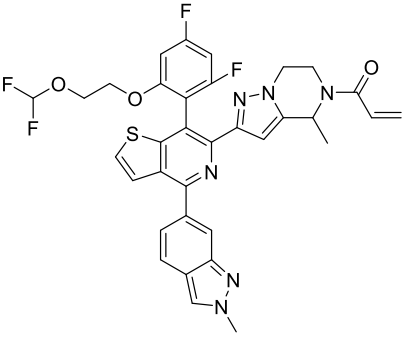
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		- 4,62 (m, 1H), 4,38 - 4,31 (m, 3H), 4,19 (s, 3H), 4,13 - 3,89 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 3,00 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,54 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H).
218a		
219		LCMS m/z [M+1]: 599,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,29 (m, 1H), 8,24 - 8,19 (m, 1H), 8,06 - 7,99 (m, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 1H), 7,86 - 7,80 (m, 1H), 7,78 - 7,74 (m, 1H), 7,02- 6,91 (m, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,59 - 6,44 (m 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 5,81 - 5,73 (m, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 5H), 4,00 - 3,77 (m, 1H), 3,71 - 3,62 (m, 1H), 3,60 - 3,38 (m, 5H), 3,16 - 3,08 (m, 3H), 2,30 - 2,10 (m, 1H), 2,06 - 1,87 (m, 1H).
219a		
220		LCMS m/z [M+1]: 656,2

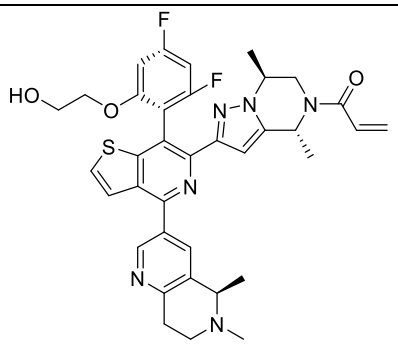
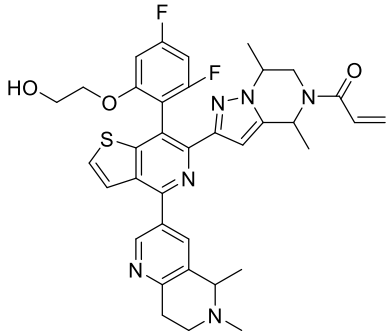
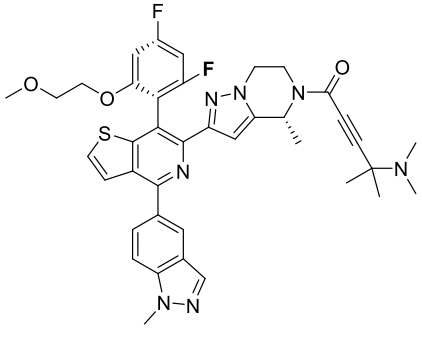
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,64 – 7,59 (m, 2H), 7,55 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,79 – 6,70 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,23 – 6,04 (m, 2H), 5,69 (dd, J = 32,2, 21,6 Hz, 2H), 4,38 – 4,01 (m, 2H), 3,98 – 3,58 (m, 5H), 3,51 – 3,41 (m, 2H), 3,08 (dt, J = 11,9, 5,8 Hz, 1H), 2,95 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 2,68 (dt, J = 11,8, 5,8 Hz, 1H), 2,45 (s, 3H), 1,38 (t, J = 15,5 Hz, 6H).
220a		
221		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 6,75 – 6,67 (m, 1H), 6,35 – 6,23 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,78 – 5,45 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 0,5H), 4,22 – 3,90 (m, 7H), 3,85 – 3,68 (m, 0,5H), 3,45 – 3,35 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,57 – 1,40 (m, 3H).

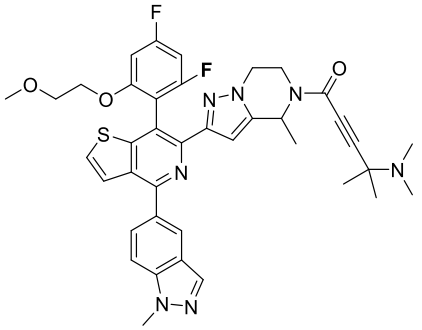
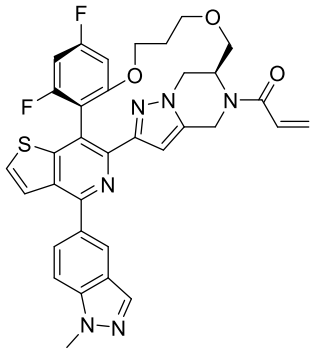
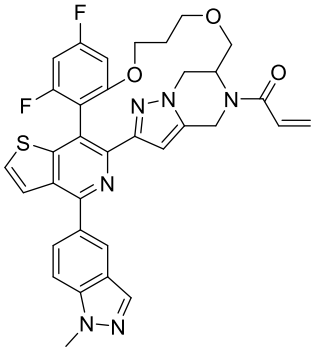
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
221a		
222		LCMS m/z [M+1]: 587,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,74 (t, J = 9,5 Hz, 1H), 6,18-6,16 (m, 2H), 5,61(dd, J = 7,6, 4,2Hz, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,27-4,13 (m, 5H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,55 (s, 3H), 1,52 (s, 3H).
223		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 - 8,20 (m, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 6,32- 6,17 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,46 (m, 1H), 4,62 - 4,35 (m, 1H), 4,22 - 4,15 (m, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 5H), 4,00 (s, 3H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,55 - 1,34 (m, 3H),

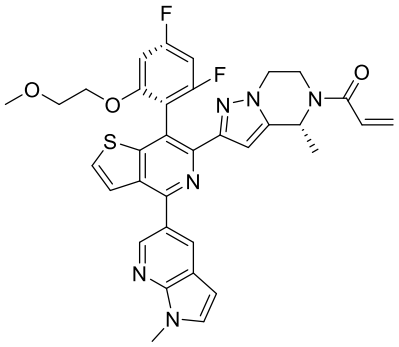
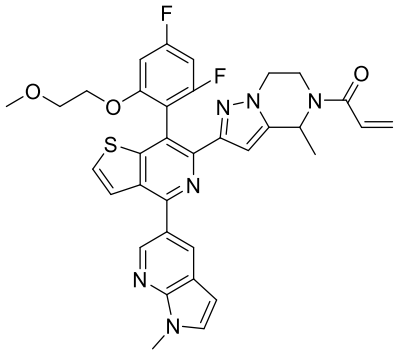
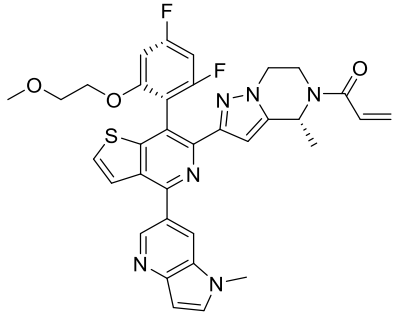
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
223a		
224		LCMS m/z [M+1]: 613,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,86 - 7,84 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,76 - 6,64 (m, 1H), 6,19 - 6,08 (m, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 4H), 4,04 - 3,88 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,46 - 3,03 (m, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H).
224a		

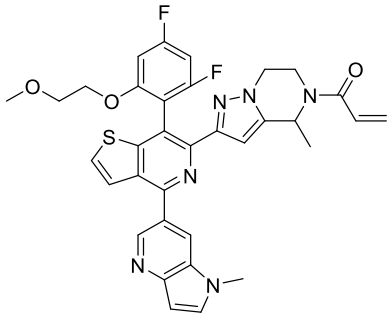
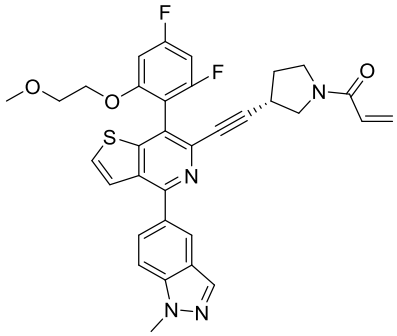
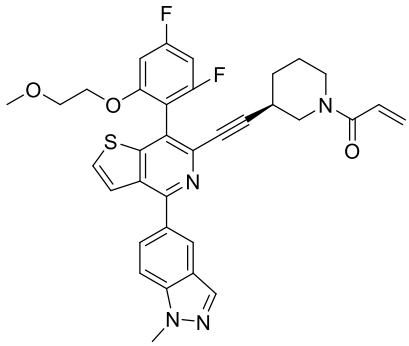
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
225		LCMS m/z [M+1]: 613,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,27 (m, 1H), 8,24 - 8,17 (m, 1H), 8,03 - 7,89 (m, 2H), 7,86 - 7,84 (m, 1H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,76 - 6,64 (m, 1H), 6,19 - 6,08 (m, 1H), 5,75 - 5,64 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 4H), 4,04 - 3,88 (m, 1H), 3,74 - 3,60 (m, 2H), 3,56 - 3,46 (m, 2H), 3,46 - 3,33 (m, 2H), 3,46 - 3,03 (m, 3H), 2,87 - 2,77 (m, 1H), 1,96 - 1,86 (m, 1H), 1,65 - 1,59 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 1H).
226		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 9,08 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,32-4,25 (m, 1H), 4,20-4,05 (m, 6H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,55-1,35 (m, 3H).
226a		

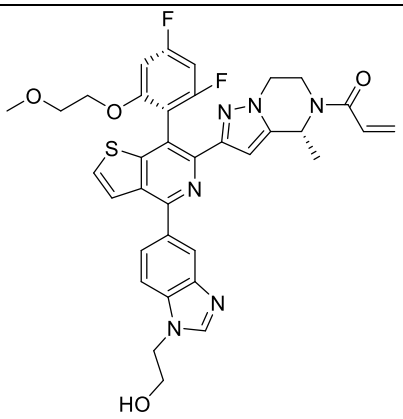
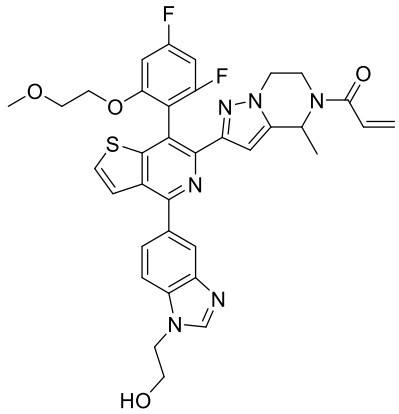
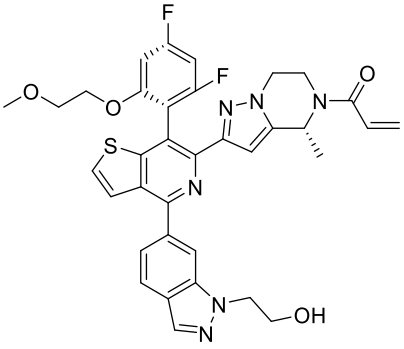
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
227		LCMS m/z [M+1]: 559,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,66 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 6,27 - 6,12 (m, 2H), 5,69 (dd, J = 9,2, 2,6 Hz, 1H), 4,18-4,12 (m, 7H), 3,62 - 3,45 (m, 2H), 3,10 (s, 3H).
228		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,10-8,03 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90-6,75 (m, 2H), 6,35-6,20 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,87-5,81 (m, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,40-4,30 (m, 4H), 4,20-4,10 (m, 3H), 3,95-3,85 (m, 2H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,07 (s, 1H), 1,55-1,35 (m, 3H), 1,35-1,25 (m, 2H).
228a		

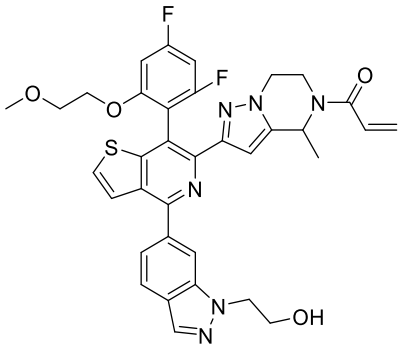
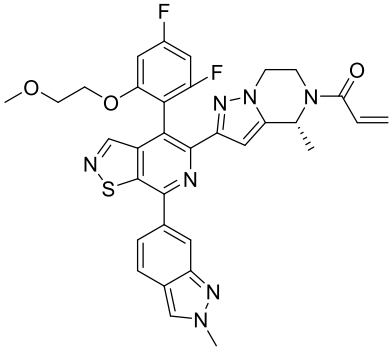
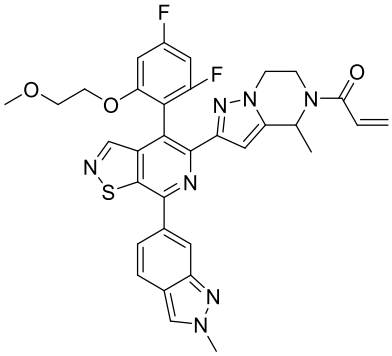
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
229		LCMS m/z [M+1]: 671,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 6,72 – 6,63 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,45 (m, 1H), 4,80 – 4,65 (m, 0,5H), 4,49 – 4,40 (m, 1H), 4,32 – 4,18 (m, 0,5H), 4,05 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,99 – 3,80 (m, 1H), 3,77 – 3,67 (m, 1H), 3,66 – 3,51 (m, 2H), 3,44 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,83 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,55 – 1,38 (m, 3H), 1,27 (s, 3H).
229a		
230		LCMS m/z [M+1]: 724,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,05 (dd, J = 8,8, 0,8 Hz, 1H), 8,00 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87-7,81 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,80-6,70 (m, 1H), 6,23-6,15 (m, 1H), 5,65-5,55 (m, 1H), 4,85-4,75 (m, 1H), 4,65-4,20 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,18-3,85 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 3,00 (d, J = 6,4 Hz, 6H), 1,78-

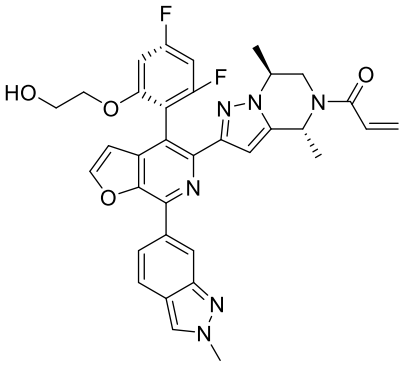
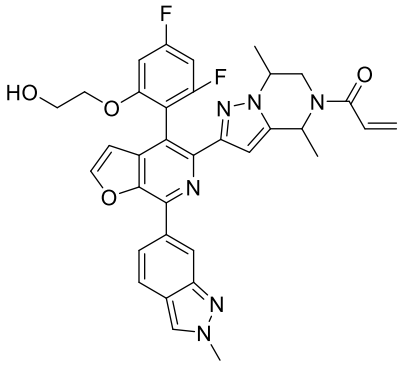
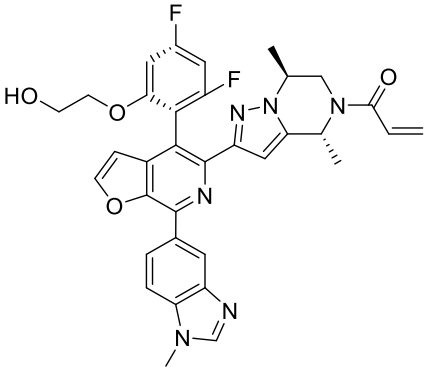
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,81 (m, 6H), 1,55 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 2H).
230a		
231		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,14 – 8,05 (m, 2H), 7,92 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,86 – 6,75 (m, 1H), 6,43 – 6,27 (m, 1H), 5,89 – 5,81 (m, 1H), 5,77 – 5,68 (m, 1H), 5,17 – 4,92 (m, 2H), 4,78 – 4,64 (m, 2H), 4,63 – 4,42 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,10 – 3,92 (m, 1H), 3,88 – 3,60 (m, 3H), 2,98-2,93 (m, 1H), 1,82-1,73 (m, 1H), 1,60 – 1,45 (m, 1H).
231a		

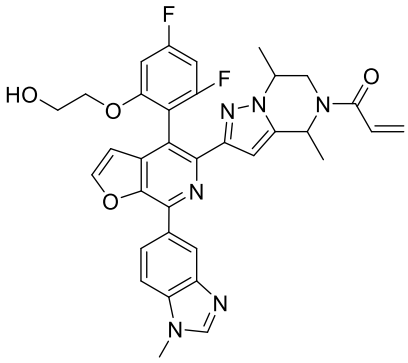
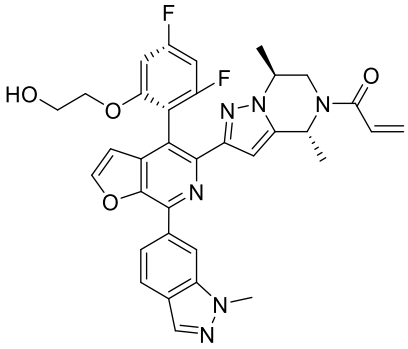
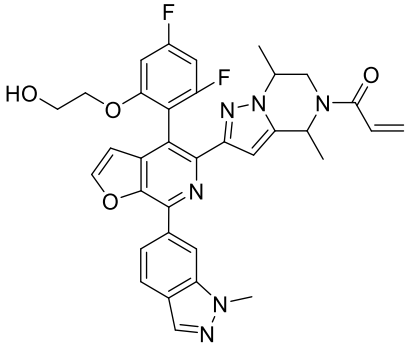
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
232		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,89 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H),7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 7,09 - 6,72 (m, 4H), 6,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,85 - 5,50 (m, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,13 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 4,00 (s, 3H), 3,47 - 3,44 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,52 1,35 (s, 3H).
232a		
233		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,77 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,73 - 6,68 (m, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,41(m, 1H), 4,23 - 4,20 (m, 1H), 4,10 - 3,99 (m, 6H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,46 - 1,40 (m, 3H).

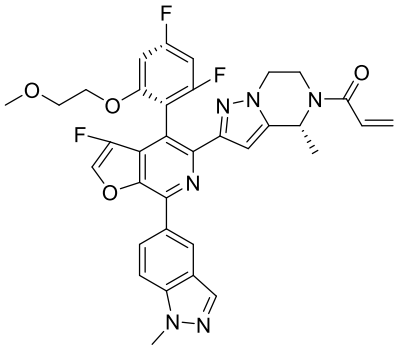
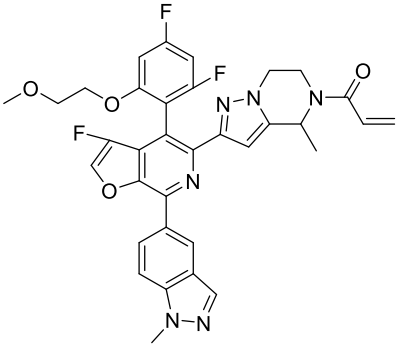
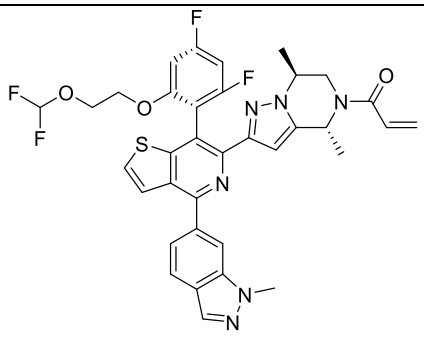
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
233a		
234		LCMS m/z [M+1]: 599,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 5,5, 0,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 (m, 1H), 6,75 - 6,78 (m, 1H), 6,54 - 6,51 (m, 1H), 6,30 (m, 1H), 5,77 - 5,74 (m, 1H), 4,15 (m, 5H), 3,63 - 3,42 (m, 6H), 3,30 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,24 - 2,07 (m, 1H), 2,03 - 1,85 (m, 1H).
235		LCMS m/z [M+1]: 613,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,90 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,81 – 7,73 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,87 (m, 1H), 6,84 – 6,65 (m, 2H), 6,20 – 6,05 (m, 1H), 5,75 – 5,64 (m, 1H), 4,20 – 4,07 (m, 6H), 3,68 – 3,40 (m, 5H), 3,09 (s, 2H), 2,85 – 2,60 (m, 1H), 2,00 – 1,82 (m, 1H), 1,75 – 1,41 (m, 4H).

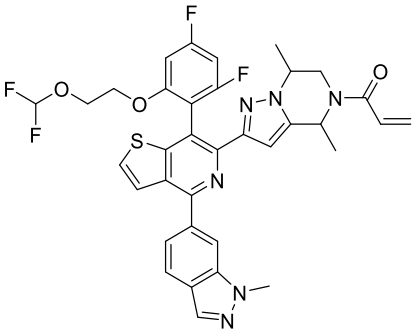
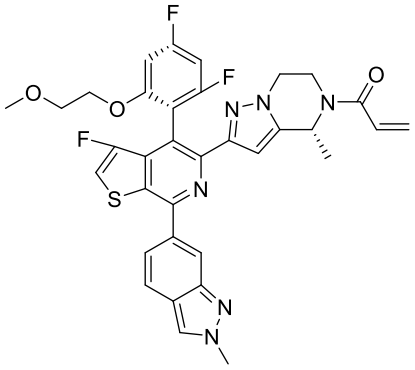
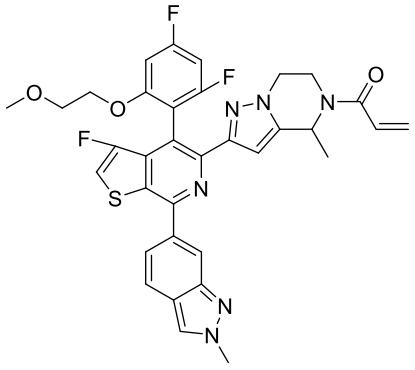
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
236		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94-6,72 (m, 3H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,80-5,45 (m, 1H), 4,69 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,18-4,00 (m, 5H), 3,85-3,70 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,55-1,35 (m, 3H).
236a		
237		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 2H), 6,91 - 6,79 (m, 2H), 6,74 - 6,66 (m, 1H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,86 - 5,77 (m, 1H), 5,73 - 5,45 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 5H), 4,24 - 4,17 (m, 1H), 4,12 - 4,00 (m, 5H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,53 - 1,37 (m, 3H).

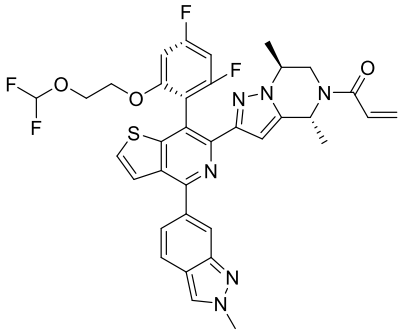
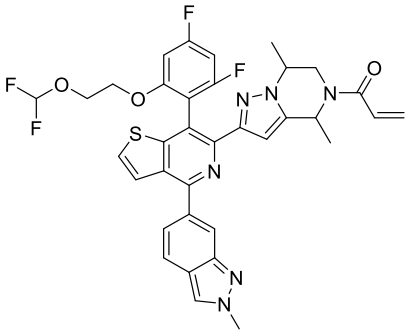
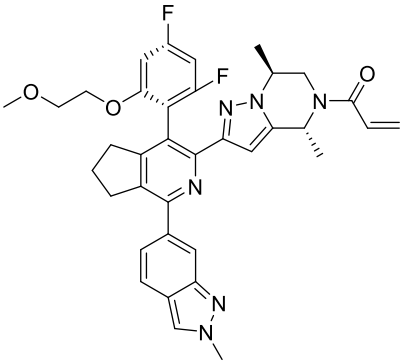
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
237a		
238		LCMS m/z [M+1]: 642,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 - 8,67 (m, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,07 - 8,02 (m, 1H), 7,94 (d, J =9,6 Hz, 1H), 6,91- 6,81 (m, 2H), 6,75 - 6,68 (m, 1H), 6,39 - 6,23 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,76 - 5,51 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,21 - 4,10 (m, 2H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,43 - 3,38 (m, 2H), 3,03 (s, 1H), 1,55 - 1,42 (m, 3H).
238a		

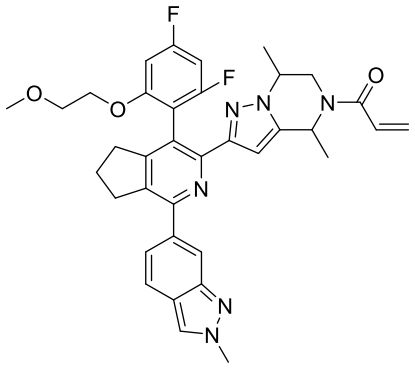
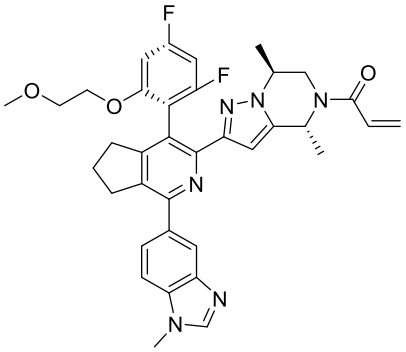
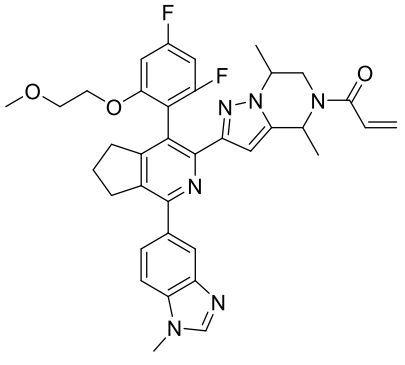
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
239		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,79 (s, 1H), 8,33 – 8,24 (m, 2H), 8,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,73 – 6,57 (m, 2H), 6,35 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 5,77 (dd, J = 75,4, 47,8 Hz, 2H), 4,41 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,26 – 3,86 (m, 3H), 3,85 – 3,35 (m, 3H), 1,52 (d, J = 20,5 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H).
239a		
240		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,56 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,8, 6,6 Hz, 2H), 6,73 – 6,56 (m, 2H), 6,33 (t, J = 13,8 Hz, 2H), 5,77 (dd, J = 74,6, 48,9 Hz, 2H), 4,42 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,02 (m, 2H), 3,99 (s, 3H), 3,97 – 3,73 (m, 1H), 3,72 – 3,34 (m, 3H), 1,61 – 1,44 (m, 3H), 1,29 (d, J = 9,1 Hz, 3H).

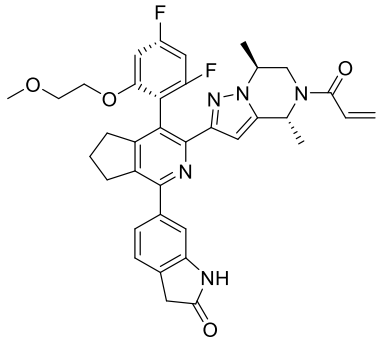
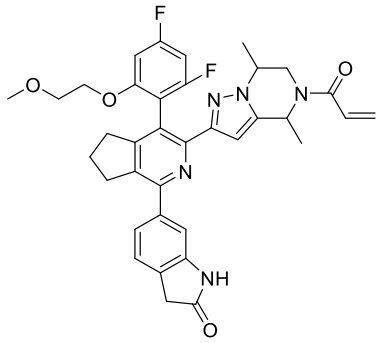
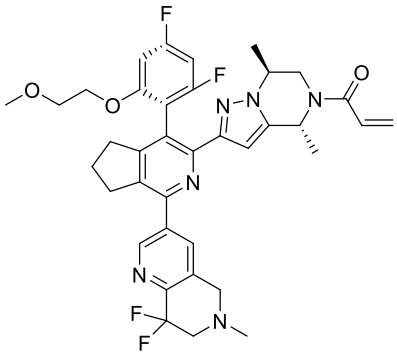
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
240a		
241		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,69 (s, 1H), 8,36 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 8,16 – 8,05 (m, 2H), 7,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,77 – 6,59 (m, 2H), 6,42 – 6,23 (m, 2H), 5,77 (dd, J = 80,7, 47,2 Hz, 2H), 4,84 – 4,25 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,11 – 3,43 (m, 3H), 1,51 (d, J = 22,3 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H).
241a		

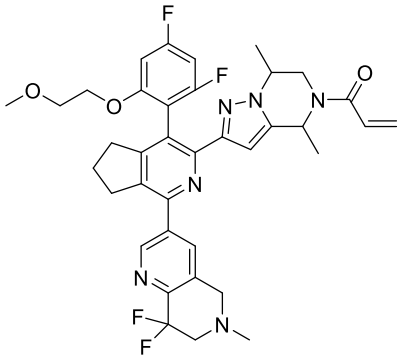
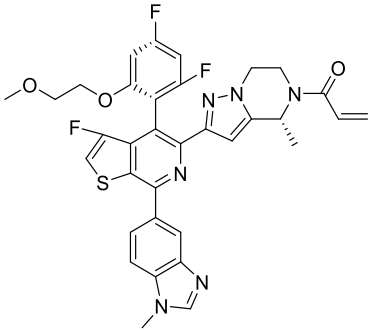
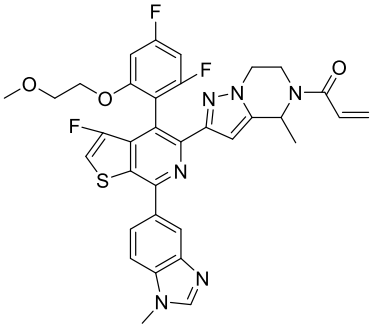
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
242		LCMS m/z [M+1]: 643,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,59 (dd, J = 8,9, 1,4 Hz, 1H), 8,19 – 8,15 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,78 – 5,45 (m, 1H), 4,50 – 4,32 (m, 0,5H), 4,23 – 4,16 (m, 1H), 4,15 – 3,92 (m, 6H), 3,85 – 3,65 (m, 0,5H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,56 – 1,38 (m, 3H).
242a		
243		LCMS m/z [M+1]: 691,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,12 – 8,06 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 6,90 –6,82 (m, 2H), 6,37 – 6,29 (m, 1H), 6,17 – 6,07 (m, 1H), 5,92 –5,81 (m, 1H), 5,67-5,53 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,21 – 4,03 (m, 4H), 3,90 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 1,45-1,31 (m, 6H).

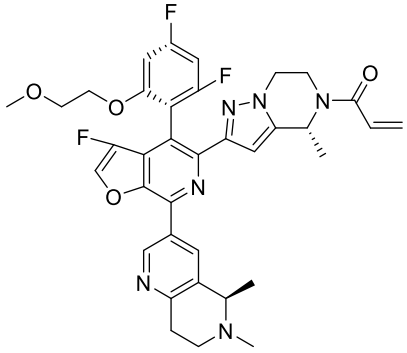
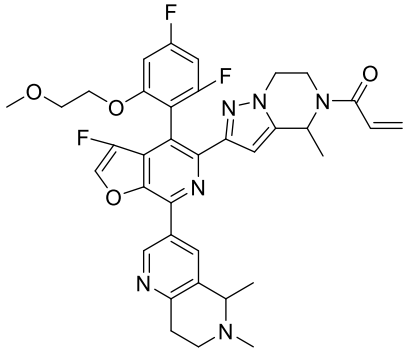
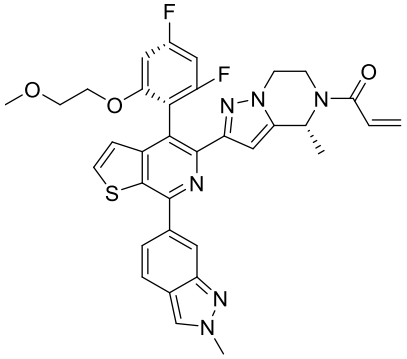
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
243a		
244		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 2H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90 – 6,61 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,41 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,25 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 4,17 – 3,97 (m, 3H), 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,47 - 1,35 (m, 3H).
244a		

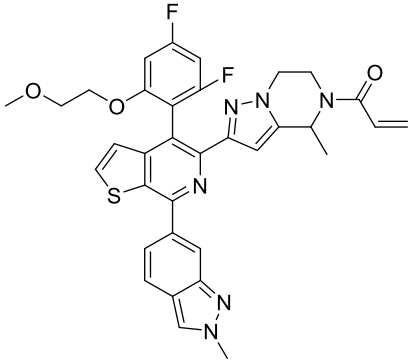
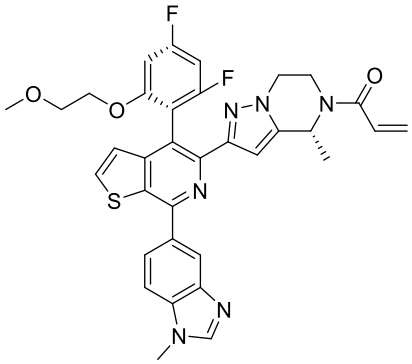
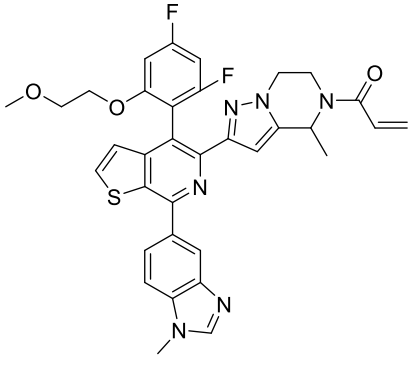
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
245		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 – 6,80 (m, 3H), 5,81 – 6,39 (m, 4H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,78 - 4,52 (m, 2H), 4,33 (s, 3H), 4,29 – 4,02 (m, 3H), 3,92 - 3,81 (m, 2H), 1,53 - 1,42 (m, 3H), 1,41 - 1,31 (m, 3H).
245a		
246		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,72 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,86 – 6,63 (m, 2H), 6,47 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 85,3 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,23 – 3,99 (m, 5H), 3,97 – 3,86 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,13 (s, 5H), 2,88 – 2,77 (m, 1H), 2,69 – 2,54 (m, 1H), 2,17 – 1,90 (m, 2H), 1,34 (d, J = 24,1 Hz, 3H), 1,16 (s, 3H).

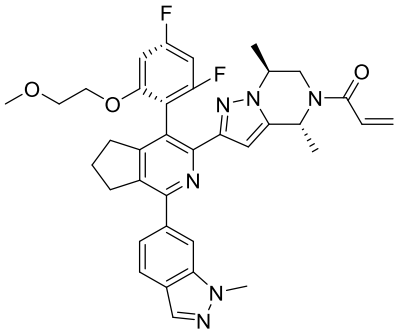
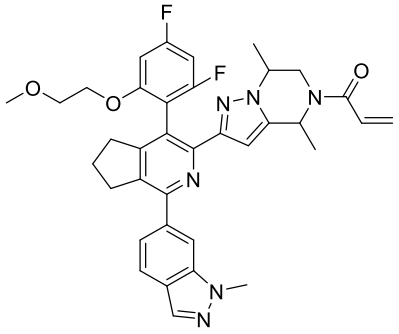
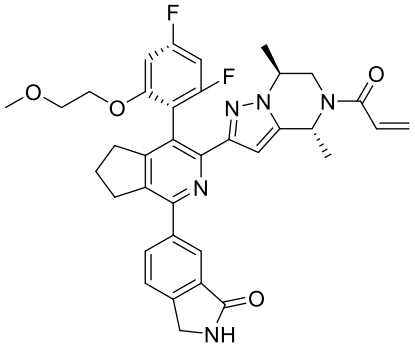
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
246a		
247		LCMS m/z [M+1]: 639,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (d, J = 25,6 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,5, 1,9 Hz, 1H), 6,86 – 6,60 (m, 2H), 6,46 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,50 (d, J = 83,8 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 2H), 3,94 – 3,81 (m, 4H), 3,73 (s, 1H), 3,47 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,13 (d, J = 1,0 Hz, 5H), 2,89 – 2,76 (m, 1H), 2,68 – 2,52 (m, 1H), 2,10 – 1,90 (m, 2H), 1,42 – 1,27 (m, 3H), 1,13 (s, 3H).
247a		

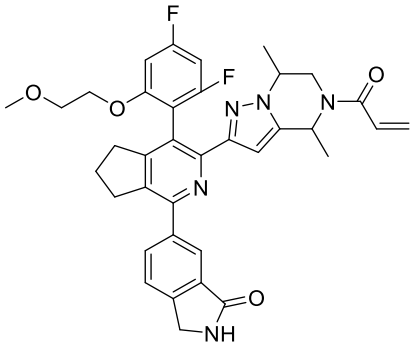
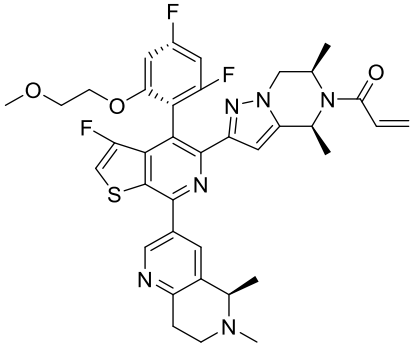
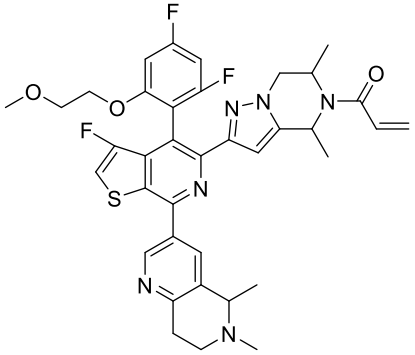
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
248		LCMS m/z [M+1]: 640,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,45 – 7,24 (m, 3H), 6,86 – 6,61 (m, 2H), 6,46 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 88,7 Hz, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,20 – 3,96 (m, 2H), 3,93 – 3,85 (m, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 4H), 3,17 – 3,02 (m, 5H), 2,86 – 2,73 (m, 1H), 2,64 – 2,50 (m, 1H), 2,07 – 1,91 (m, 2H), 1,40 – 1,27 (m, 3H), 1,16 (s, 3H).
248a		
249		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,00 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,19 (s, 1H), 6,84 – 6,64 (m, 2H), 6,48 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,22 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 81,9 Hz, 1H), 4,35 – 4,22 (m, 1H), 4,20 – 3,97 (m, 2H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,76 (s, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,19 – 3,07 (m, 7H), 2,91 – 2,74 (m, 1H), 2,67 – 2,55 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,12 – 1,98 (m, 2H), 1,31 (s, 3H), 1,17 (s,

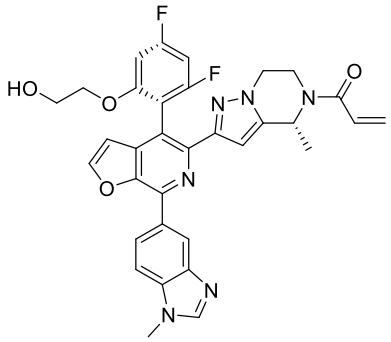
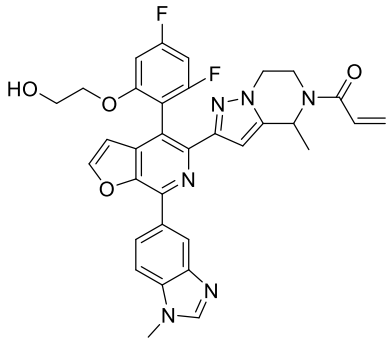
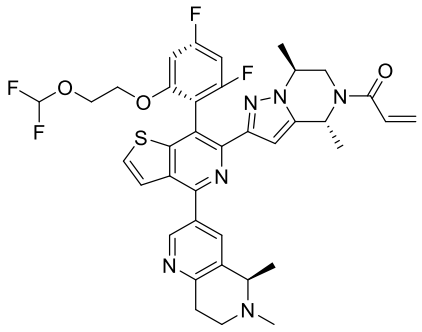
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3H).
249a		
250		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,58 (m, 3H), 6,29 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 4H), 4,13 - 4,01 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,47 - 1,31 (m, 3H).
250a		

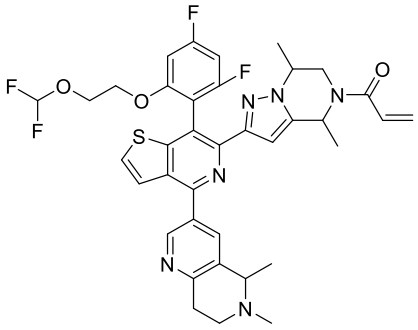
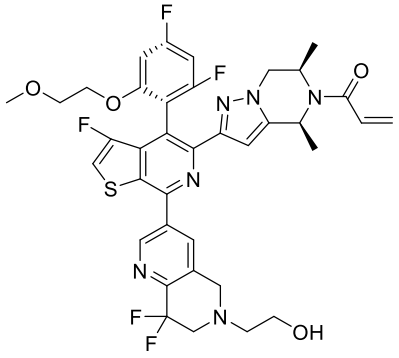
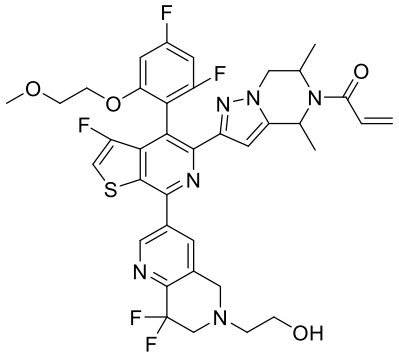
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
251		LCMS m/z [M+1]: 673,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,60 (s, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,26 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,69 – 6,62 (m, 1H), 6,37 – 6,25 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,42 (m, 1H), 4,51 – 4,35 (m, 0,5H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,17 – 3,85 (m, 4H), 3,85 – 3,65 (m, 2H), 3,52 – 3,37 (m, 4H), 3,16 – 3,05 (m, 6H), 1,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,54 – 1,37 (m, 3H).
251a		
252		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 -8,39 (m, 3H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 - 7,78 (m, 1H), 7,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,86 - 6,75 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 5,82 - 5,48 (m, 1H), 4,33 (s, 4H), 4,17 - 4,05 (m, 3H), 3,51 - 3,43 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,55 - 1,34 (m, 3H).

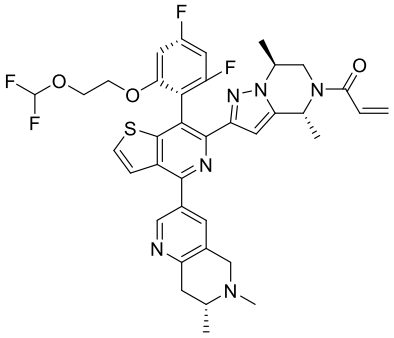
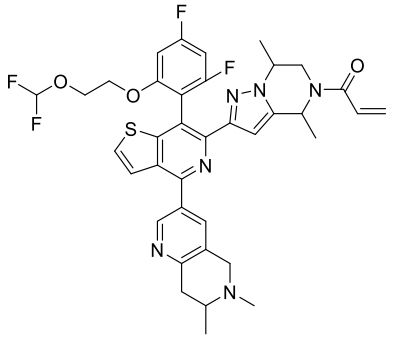
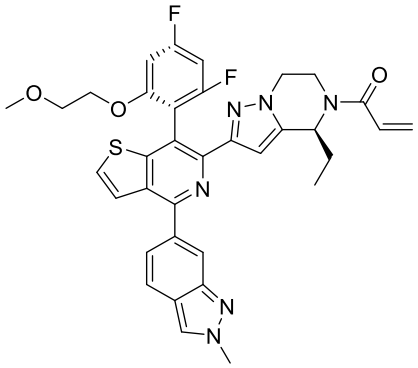
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
252a		
253		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,14 - 8,06 (m, 2H), 7,18 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,82 (m, 2H), 6,74 - 6,69 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,69 - 5,47 (m, 1H), 4,25 - 4,21 (m, 4H), 4,12 - 4,04 (m, 3H), 3,42 - 3,38 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,54-1,34 (m, 3H).
253a		

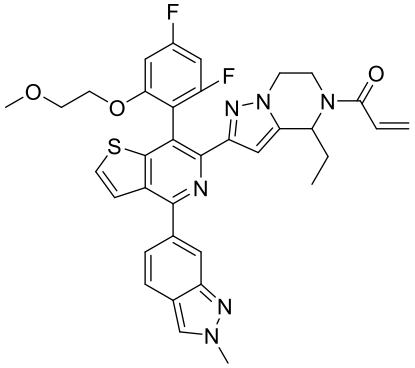
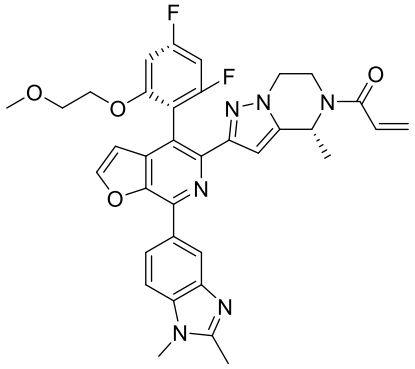
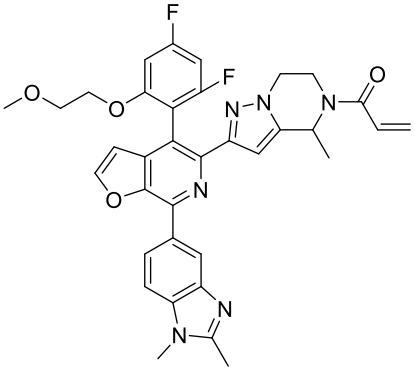
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
254		LCMS m/z [M+1]: 639,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (d, J = 3,4 Hz, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,60 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 83,8 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,26 – 4,13 (m, 4H), 4,06 – 3,77 (m, 2H), 3,58 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,48 – 3,36 (m, 1H), 3,37 – 3,27 (m, 5H), 2,99 – 2,89 (m, 1H), 2,78 – 2,67 (m, 1H), 2,21 – 2,07 (m, 2H), 1,52 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,22 (m, 3H).
254a		
255		LCMS m/z [M+1]: 640,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,22 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 21,2 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 86,8 Hz, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,31 – 4,10 (m, 2H), 4,05 – 3,99 (m,

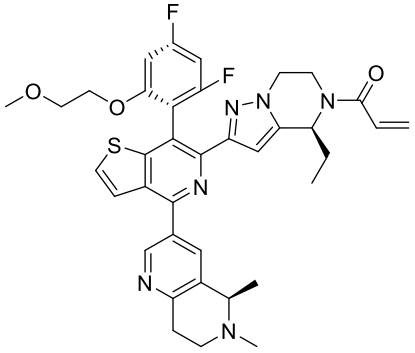
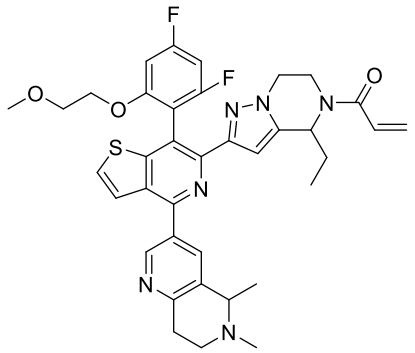
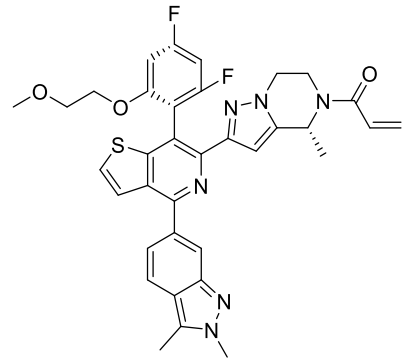
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 3,94 – 3,70 (m, 1H), 3,58 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,30 – 3,19 (m, 5H), 2,99 – 2,87 (m, 1H), 2,78 – 2,65 (m, 1H), 2,22 – 2,07 (m, 2H), 1,50 – 1,37 (m, 3H), 1,31 – 1,23 (m, 3H).
255a		
256		LCMS m/z [M+1]: 703,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,68 - 6,64 (m, 1H), 6,40-6,21(m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,60 - 5,41(m, 1H), 4,18-4,09 (m, 2H), 4,08-4,05 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,96-3,91 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,11 (d, J = 7,2 Hz, 6H), 1,85 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
256a		

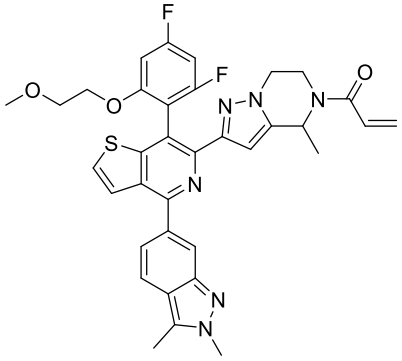
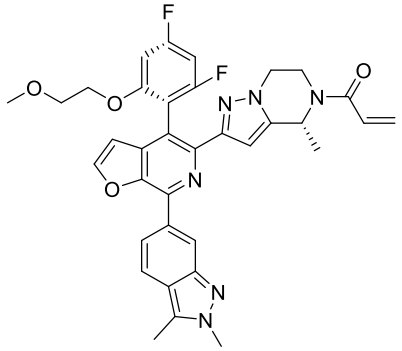
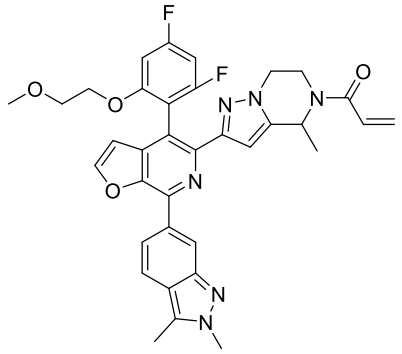
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
257		LCMS m/z [M+1]: 611,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,86 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,57 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 6,72 – 6,61 (m, 2H), 6,41 – 6,21 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 80,0 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 40,9 Hz, 1H), 4,21 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 5H), 3,92 (dq, J = 5,5, 3,8 Hz, 1H), 3,61 (dd, J = 9,7, 4,1 Hz, 3H), 1,48 (d, J = 9,2 Hz, 3H).
257a		
258		LCMS m/z [M+1]: 721,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,12 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,67 (m, 3H), 6,37-6,28 (m, 1H), 6,28-6,15 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 5,77 - 5,41 (m, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,29 - 4,04 (m, 2H), 4,02 - 3,89 (m, 1H), 3,88 - 3,83 (m, 2H), 3,83 - 3,77 (m, 1H), 3,77 - 3,63 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,5 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,93 - 1,74 (m, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 3H), 1,36 - 1,19 (m,

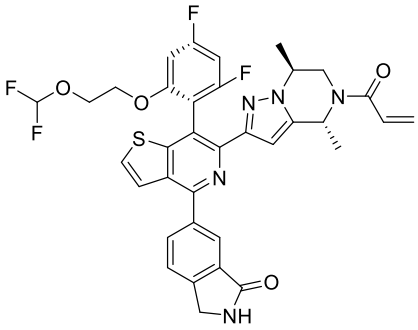
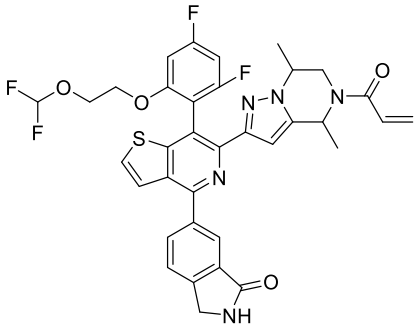
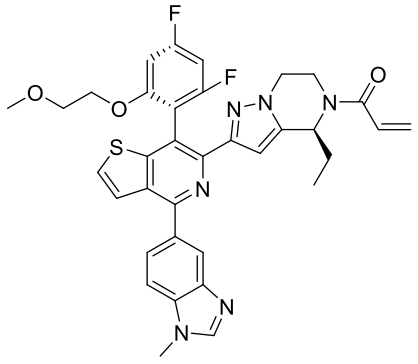
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3H).
258a		
259		LCMS m/z [M+1]: 755,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,87 - 6,64 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,20 – 4,05 (m, 3H), 3,99 – 3,78 (m, 5H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,24 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
259a		

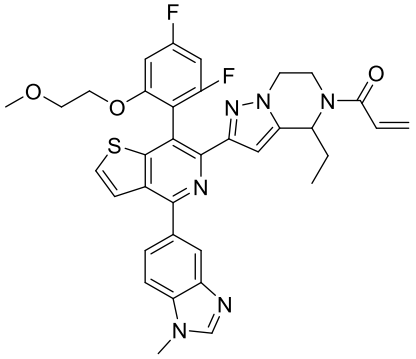
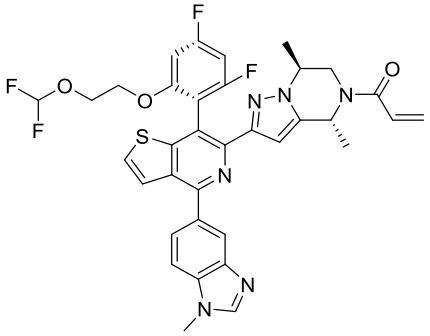
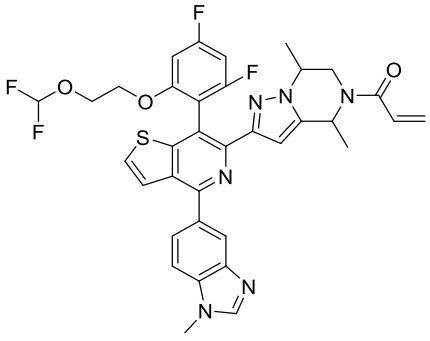
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
260		LCMS m/z [M+1]: 721,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,68 (m, 3H), 6,38 – 6,21 (m, 2H), 6,19 – 5,77 (m, 2H), 5,71 - 5,42 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,27 – 3,76 (m, 8H), 3,57 - 3,48 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,09 (s, 3H), 1,64 - 1,55 (m, 3H), 1,53 - 1,41 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
260a		
261		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,05 - 7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,51 - 7,32 (m, 1H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 2H), 6,36 - 6,22 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,65 - 5,28 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,31 - 4,26 (m, 1H), 4,16 - 4,07 (m, 2H), 4,03 - 3,96 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,88 - 1,76 (m, 2H), 0,98 - 0,90 (m, 3H).

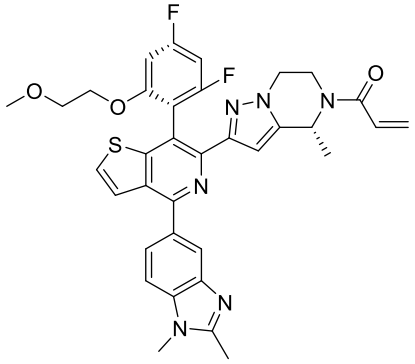
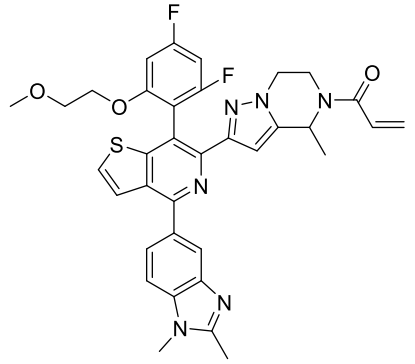
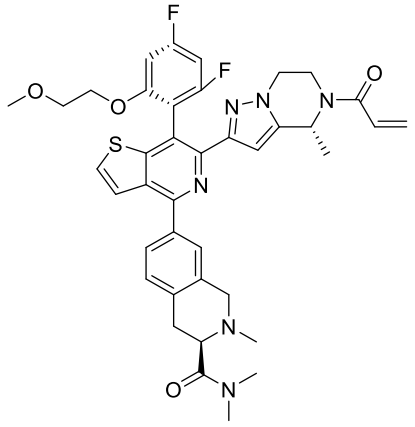
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
261a		
262		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,85 (m, 1H), 6,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 6,71 – 6,63 (m, 2H), 6,28 (d, J = 33,0 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 86,8 Hz, 1H), 4,44 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,20 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 4,13 – 3,91 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,83 – 3,59 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
262a		

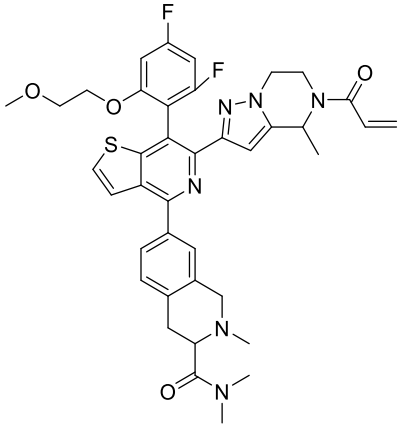
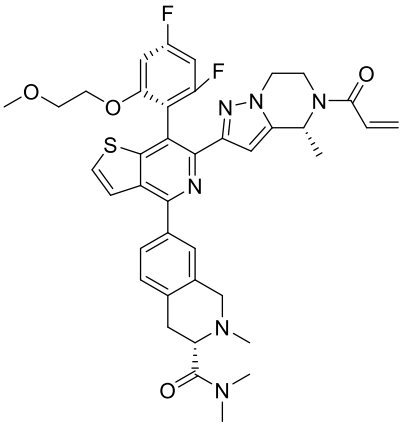
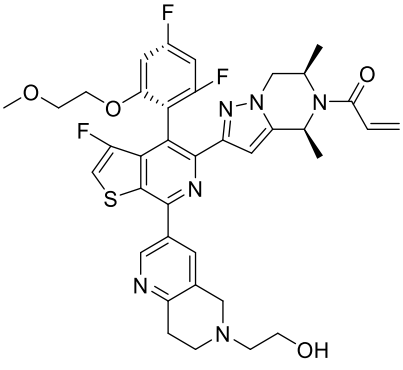
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
263		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 - 9,11 (m, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,82 (m, 2H), 6,79 - 7,68 (m, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 6,16 - 6,04 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,65 - 5,26 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 4,02 - 3,88 (m, 2H), 3,85 - 3,63 (m, 2H), 3,48 - 3,37 (m, 4H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,90 - 1,70 (m, 5H), 1,03 - 0,87 (m, 3H).
263a		
264		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,71 (dt, J = 15,6, 7,7 Hz, 3H), 6,86 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,27 (d, J = 28,6 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 85,2 Hz, 1H), 4,37 (d, J = 17,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 8,3 Hz, 4H), 4,13 – 3,94 (m, 3H), 3,90 – 3,58 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

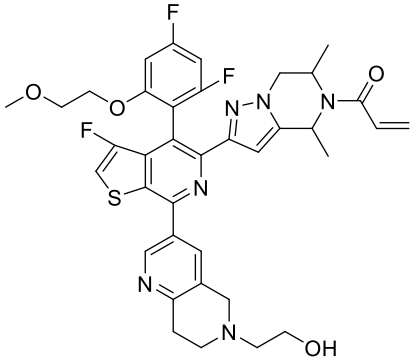
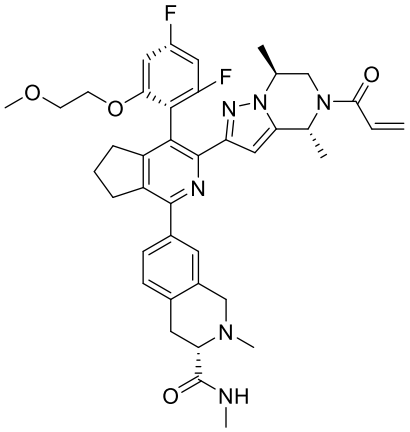
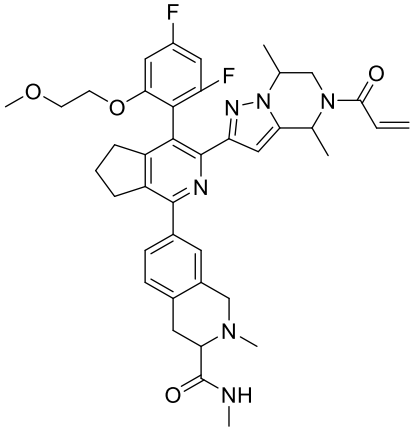
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
264a		
265		LCMS m/z [M+1]: 639,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,71 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,9, 1,3 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,69 (dt, J = 9,3, 5,2 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 28,8 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 83,9 Hz, 1H), 4,38 (d, J = 27,9 Hz, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 4H), 4,15 – 4,02 (m, 2H), 3,99 – 3,72 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,72 (s, 3H), 1,47 (s, 3H).
265a		

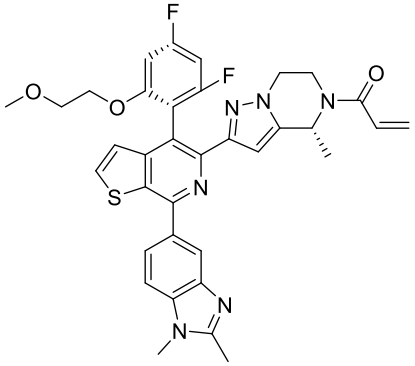
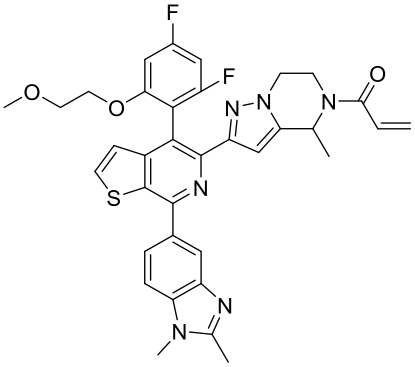
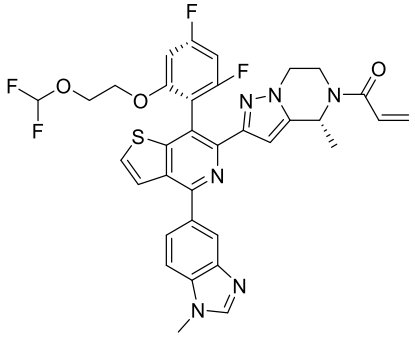
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
266		LCMS m/z [M+1]: 692,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,24 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 - 6,78 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,33 – 5,83 (m, 3H), 5,71 - 5,42 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,55 - 4,47 (m, 1H), 4,33 – 4,09 (m, 3H), 3,88 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 1,53 - 1,41 (m, 3H), 1,37 - 1,25 (m, 3H).
266a		
267		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,74 (m, 3H), 6,36 – 6,05 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,57-5,31 (m, 1H), 4,24 (s, 4H), 4,15 – 3,91 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,90 – 1,76 (m, 2H), 0,94 (s, 3H).

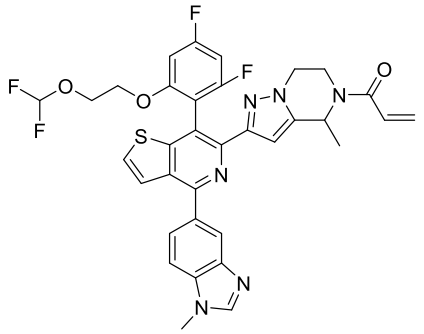
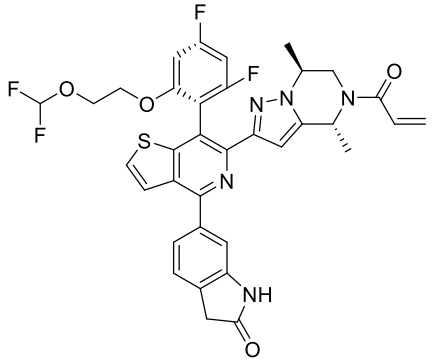
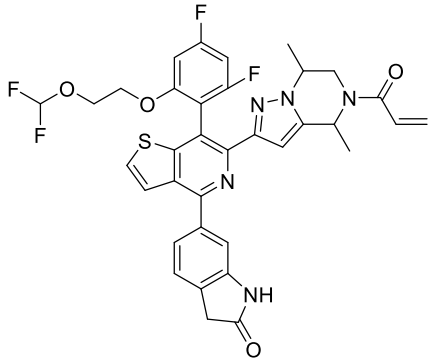
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
267a		
268		LCMS m/z [M+1]: 691,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,76 (m, 3H), 6,37 - 6,20 (m, 2H), 6,01 (t, J = 75,6 Hz, 1H), 5,88 - 5,82 (m, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,25 - 4,12 (m, 5H), 4,05 - 3,84 (m, 3H), 1,56 - 1,40 (m, 3H), 1,40 -1,25 (m, 3H).
268a		

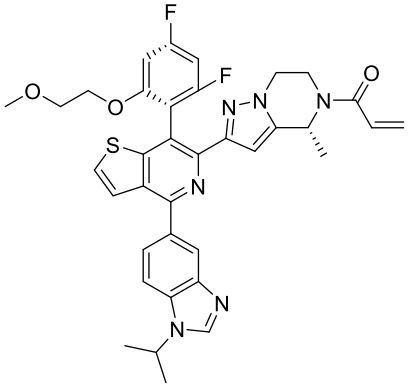
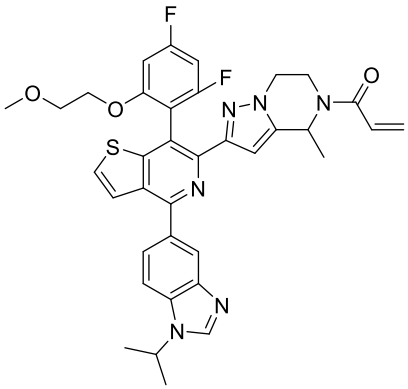
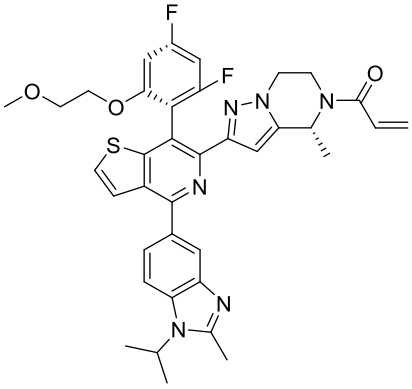
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
269		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 1H), 7,99 – 7,88 (m, 1H), 7,77 – 7,60 (m, 3H), 6,85 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,38 – 6,16 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 80,0 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,19 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,14 – 3,99 (m, 3H), 3,97 – 3,86 (m, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,45 (s, 2H), 3,06 (d, J = 1,5 Hz, 3H), 2,70 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H).
269a		
270		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,80 (m, 2H), 6,69 – 6,68 (m, 1H), 6,38 – 6,21 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,75-5,40(m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 5H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 4H), 3,13 – 3,02 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 3H).

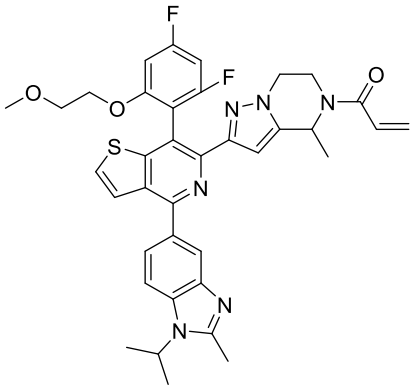
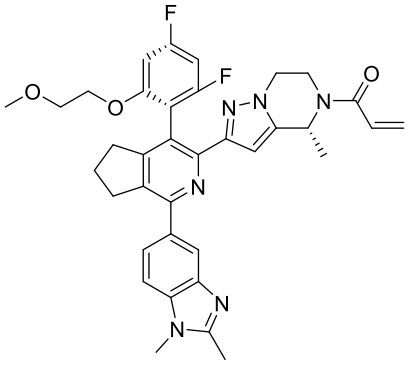
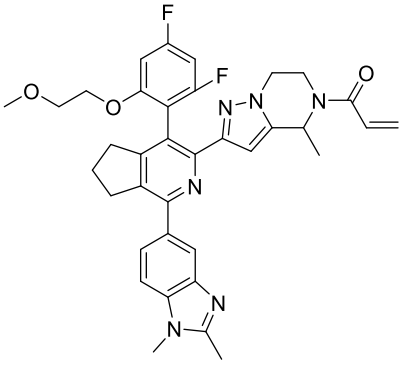
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
270a		
271		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 – 7,69 (m, 2H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 – 6,80 (m, 2H), 6,69 – 6,68 (m, 1H), 6,38 – 6,21(m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,75-5,40(m, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 5H), 3,90 – 3,83 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,33 – 3,20 (m, 4H), 3,13 – 3,02 (m, 7H), 2,44 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 3H).
272		LCMS m/z [M+1]: 719,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 2H), 6,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,41-6,20(m,1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,60 - 5,41(m, 1H), 4,15 - 4,07 (m, 3H), 4,06 - 4,00 (m, 2H), 3,95 - 3,92 (m, 1H), 3,51 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,47 - 3,43 (m, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

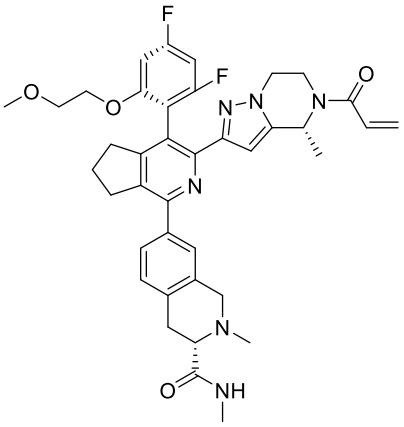
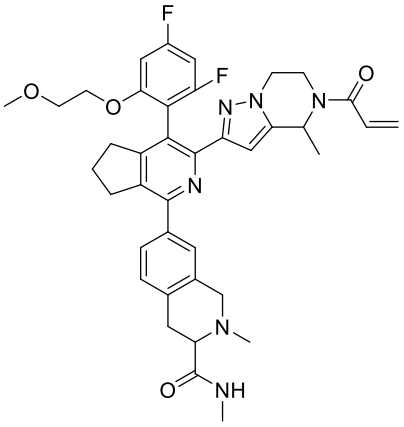
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
272a		
273		LCMS m/z [M+1]: 711,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 – 7,61 (m, 2H), 7,33 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 – 6,73 (m, 2H), 6,58 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 85,9 Hz, 1H), 4,51 – 4,07 (m, 4H), 4,04 – 3,74 (m, 3H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,28 – 3,09 (m, 6H), 3,03 – 2,54 (m, 8H), 2,12 (dd, J = 12,7, 6,6 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
273a		

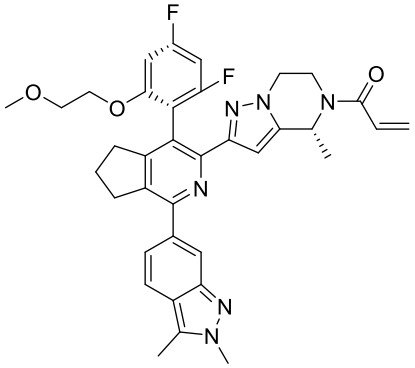
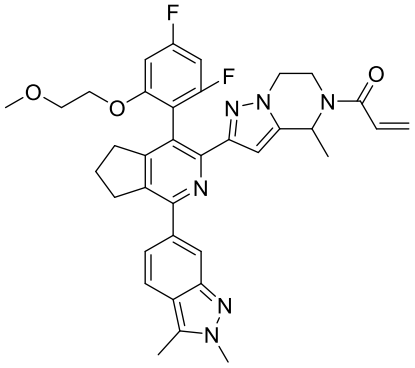
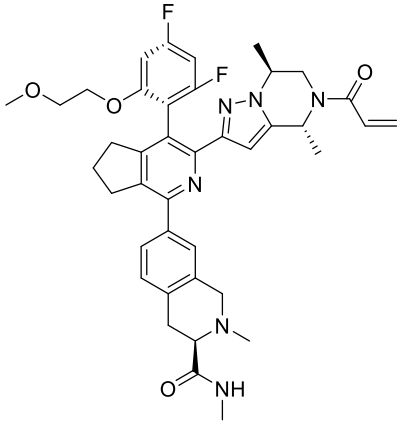
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
274		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90-6,81 (m, 2H), 6,73-6,68 (m, 1H), 6,37-6,23 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,78 - 5,40 (m, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,18-3,97 (m, 6H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,54-1,35 (m, 3H).
274a		
275		LCMS m/z [M+1]: 677,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95-6,70 (m, 3H), 6,35-6,25 (m, 1H), 6,20-6,10 (m, 1H), 6,00-5,50 (m, 2H), 4,25-4,20 (m, 4H), 4,20-4,15 (m, 2H), 4,15-4,00 (m, 1H), 3,90-3,80 (m, 2H), 3,50-3,45 (m, 1H), 3,15-3,10 (m, 1H), 1,55-1,40 (m, 3H), 1,40-1,25 (m, 2H).

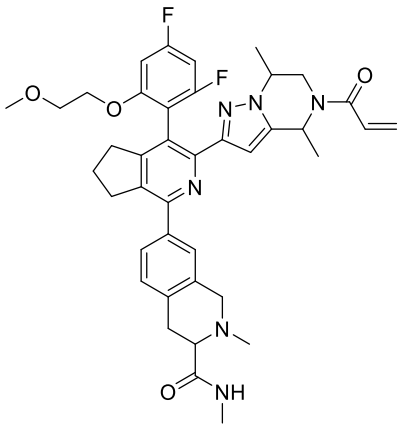
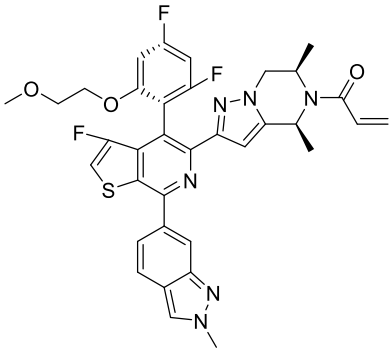
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
275a		
276		LCMS m/z [M+1]: 692,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz,1H), 7,59 - 7,55 (m, 2H), 7,48 (s, 1H), 6,95 - 6,76 (m, 3H), 6,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,21 - 5,83 (m, 3H), 5,73 - 5,48 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,20 - 4,10 (m, 3H), 3,88 - 3,86 (m, 3H), 3,70 (s, 2H), 1,55 - 1,20 (m, 6H).
276a		

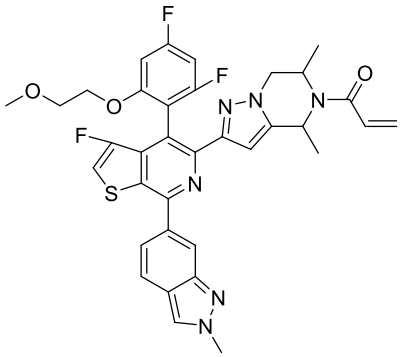
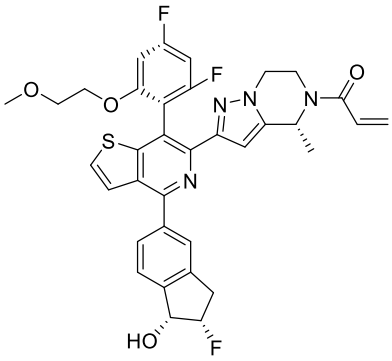
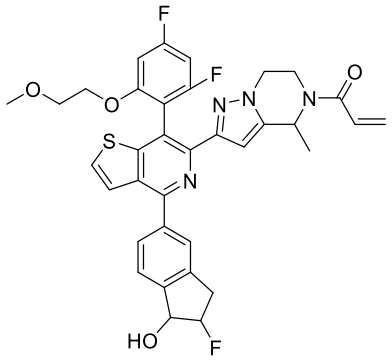
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
277		LCMS m/z [M+1]: 669,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,01 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,68 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,76 – 5,39 (m, 1H), 5,09 – 4,95 (m, 2H), 4,24 – 4,16 (m, 1H), 4,15 – 3,95 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,74 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 1,53 – 1,34 (m, 3H).
277a		
278		LCMS m/z [M+1]: 683,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,18 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,70 (m, 3H), 6,28 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,3 Hz, 1H), 5,77 – 5,37 (m, 1H), 5,18 – 5,06 (m, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 1H), 4,17 – 3,98 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,97 (s, 3H), 1,83 (d, J = 6,9 Hz, 6H),

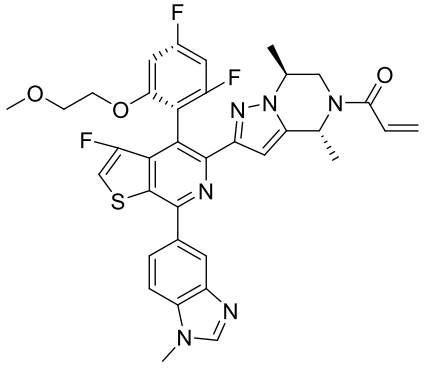
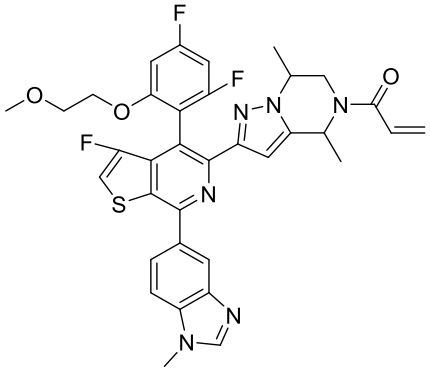
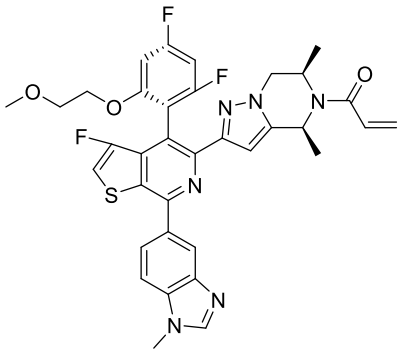
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,53 – 1,36 (m, 3H).
278a		
279		LCMS m/z [M+1]: 639,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,91 – 6,73 (m, 2H), 6,61 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 84,2 Hz, 1H), 4,55 – 3,94 (m, 5H), 3,87 (d, J = 1,5 Hz, 4H), 3,56 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,29 – 3,11 (m, 5H), 2,94 – 2,82 (m, 1H), 2,79 – 2,69 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,18 – 2,03 (m, 2H), 1,42 (s, 3H).
279a		

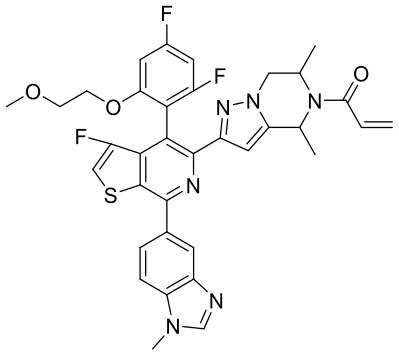
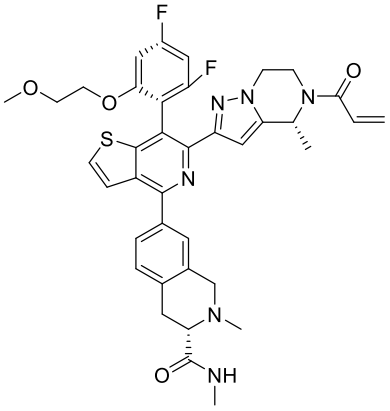
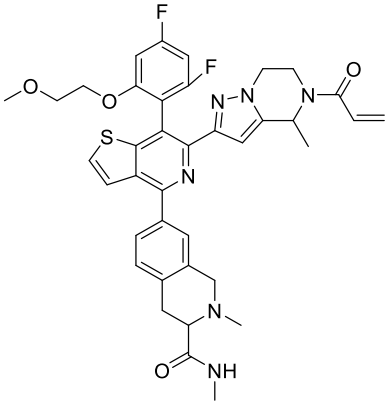
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
280		LCMS m/z [M+1]: 697,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,63 – 7,52 (m, 2H), 7,18 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,80 – 6,60 (m, 2H), 6,49 (dd, J = 10,2, 8,2 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,89 (s, 1H), 5,71 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,33 (dd, J = 98,6, 42,6 Hz, 1H), 4,23 (d, J = 29,4 Hz, 1H), 4,12 – 3,85 (m, 5H), 3,67 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,18 (s, 2H), 3,14 – 3,05 (m, 6H), 2,99 (dd, J = 16,4, 5,2 Hz, 1H), 2,74 (dd, J = 16,2, 8,2 Hz, 1H), 2,68 (s, 3H), 2,61 (dd, J = 16,0, 8,2 Hz, 1H), 2,41 (s, 3H), 1,99 (p, J = 7,2 Hz, 2H), 1,31 (dd, J = 10,2, 5,8 Hz, 3H).
280a		

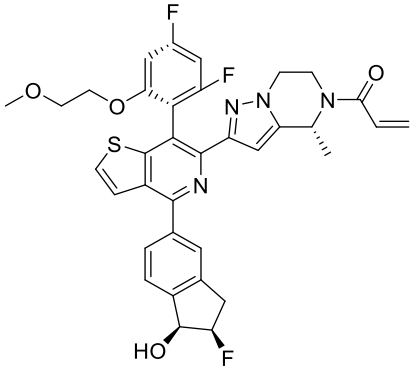
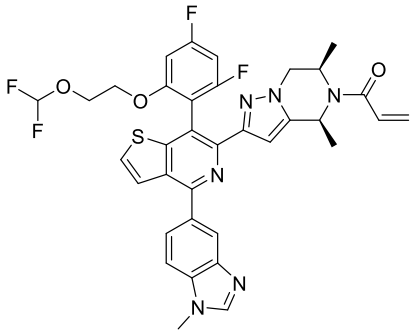
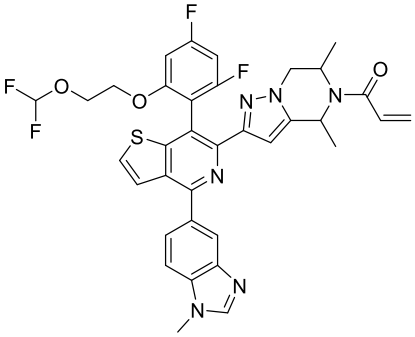
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
281		LCMS m/z [M+1]: 639,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,75 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,34 – 4,04 (m, 6H), 4,00 (d, J = 11,2 Hz, 3H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 – 3,23 (m, 4H), 2,89 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 2,82 – 2,67 (m, 4H), 2,19 – 2,07 (m, 2H), 1,43 (s, 3H).
281a		
282		LCMS m/z [M+1]: 711,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,68 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,64 (s, 1H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 77,6 Hz, 1H), 4,40 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 3H), 4,00 (dt, J = 10,7, 3,9 Hz, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,71 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 3,60 – 3,55 (m, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,23 – 3,13 (m, 4H), 3,07 (dd, J = 19,6, 8,6

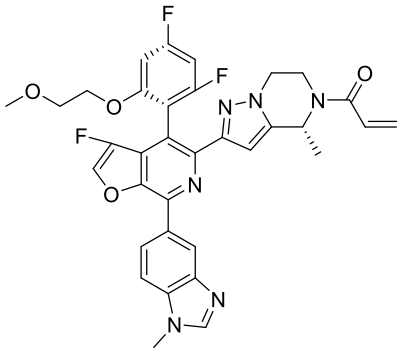
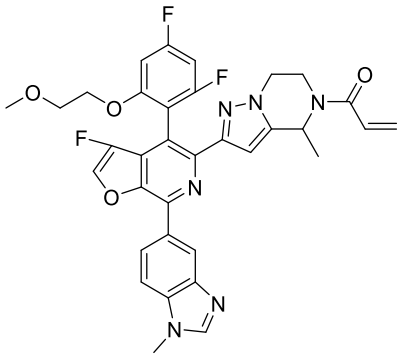
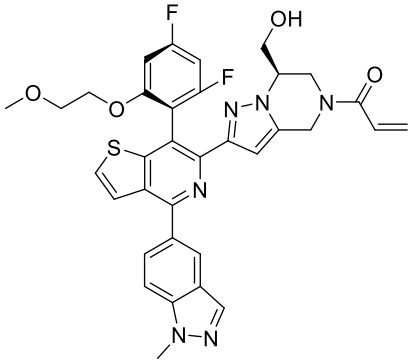
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		Hz, 1H), 2,96 – 2,87 (m, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,11 (dd, J = 14,0, 6,8 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 25,3 Hz, 3H), 1,30 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
282a		
283		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,81 (m, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 - 6,88 (m, 2H), 6,63 - 6,71 (m, 1H), 6,21 - 6,32 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8Hz, 1H), 5,41 - 5,51 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,14 - 4,22 (m, 2H), 4,04 - 4,2 (m, 1H), 3,92 - 3,99 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,2Hz, 3H).

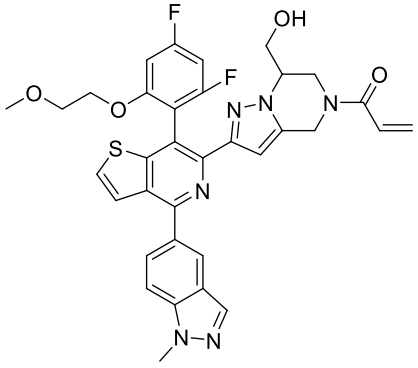
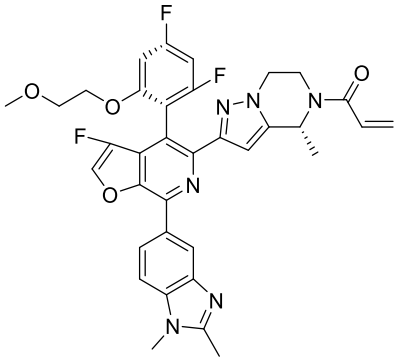
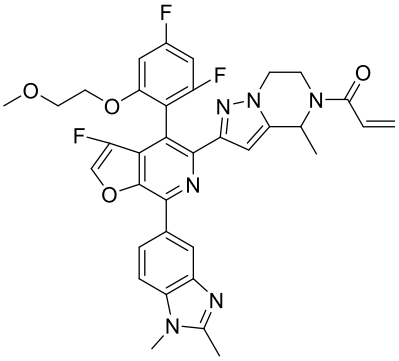
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
283a		
284		LCMS m/z [M+1]: 661,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97 - 7,88 (m, 2H), 7,87 – 7,73 (m, 2H), 7,04 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 2H), 6,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,06 – 5,97 (m, 1H), 5,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,80 – 5,47 (m, 1H), 5,47 – 5,24 (m, 2H), 4,40 – 4,30 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,52 – 3,41 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,52 – 1,30 (m, 3H).
284a		

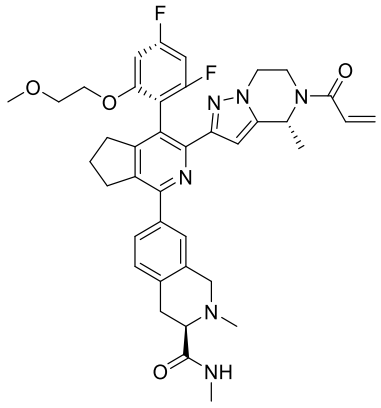
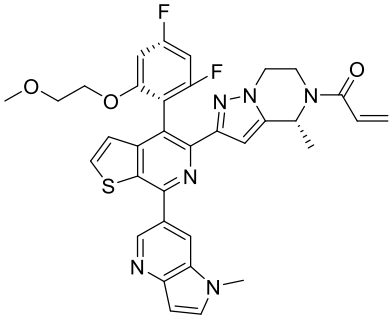
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
285		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 6,61 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,80 – 5,45 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,14 – 3,99 (m, 3H), 3,88 (s, 1H), 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,55 – 1,25 (m, 6H).
285a		
286		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,47 - 8,43 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 6,38 - 6,19 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,51 - 5,39 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,20 - 4,05 (m, 3H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

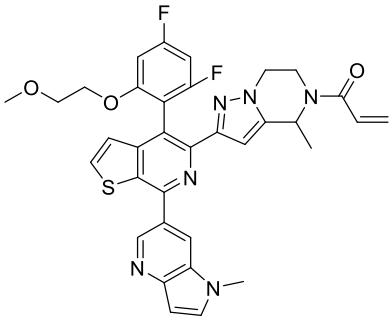
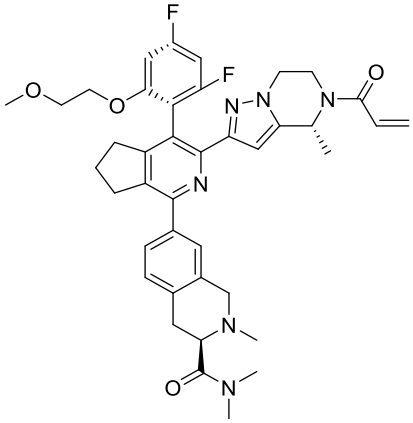
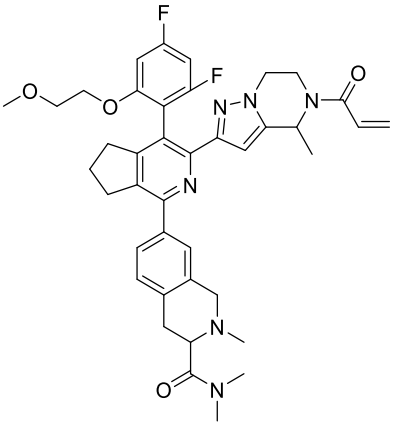
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
286a		
287		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,84 - 7,78 (m, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,88 - 5,78 (m, 1H), 5,77 - 5,38 (m, 1H), 4,81 -4,70 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,52 - 4,34 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 2H), 4,14 - 3,98 (m, 3H), 3,84 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,45 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 2,91 - 2,86 (m, 3H), 1,54 - 1,33 (m, 3H).
287a		

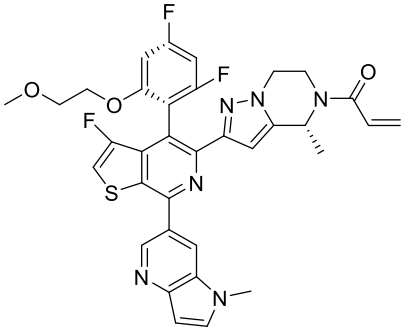
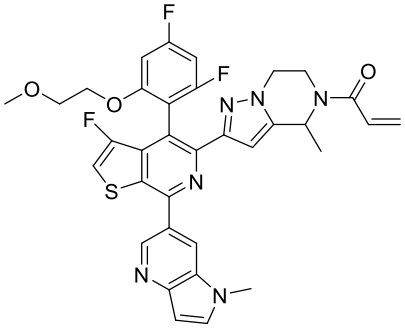
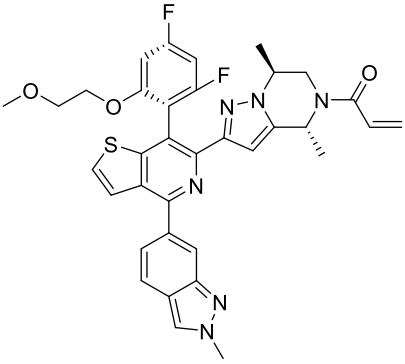
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
288		LCMS m/z [M+1]: 661,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 – 7,89 (m, 2H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,80 – 5,42 (m, 1H), 5,30 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 4,34 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,20 – 4,09 (m, 3H), 3,48 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,50 – 1,29 (m, 3H).
289		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 - 9,28 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,26 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 - 7,83 (m, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 3H), 6,35 - 5,79 (m, 4H), 5,54 - 5,39 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,19 - 4,00 (m, 4H), 3,90 - 3,83 (m, 2H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,20 (t, J = 6,9 Hz, 3H).
289a		

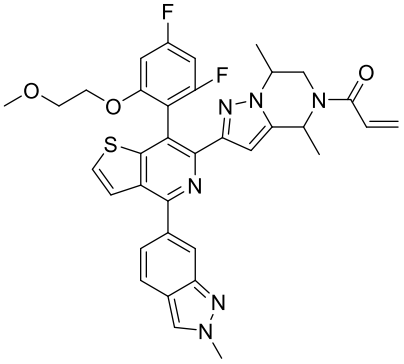
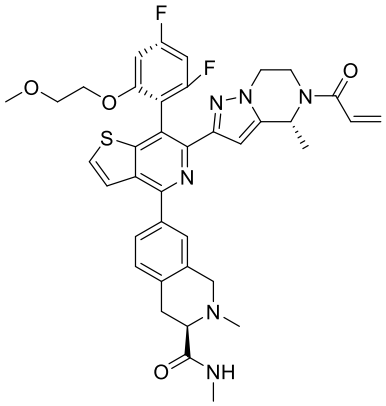
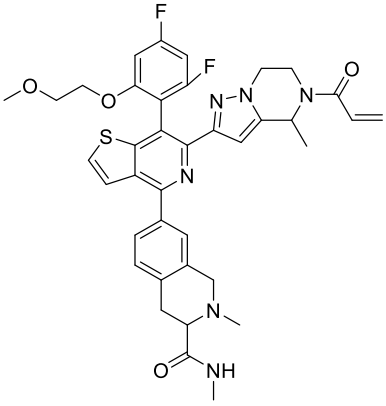
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
290		LCMS m/z [M+1]: 643,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,22 – 9,14 (m, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,69 – 6,60 (m, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,3 Hz, 1H), 5,78 – 5,44 (m, 1H), 4,50 – 4,36 (m, 0,5H), 4,26 – 3,95 (m, 7H), 3,84 – 3,68 (m, 0,5H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,56 – 1,40 (m, 3H).
290a		
291		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,08 – 8,02 (m, 2H), 7,89 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,00 – 6,75 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,23 – 6,10 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,97 – 4,87 (m, 1H), 4,42 – 4,33 (m, 1H), 4,32 – 4,13 (m, 4H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,95 – 3,75 (m, 2H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

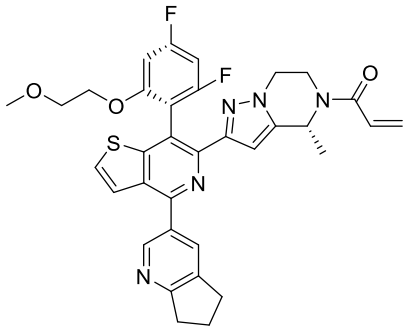
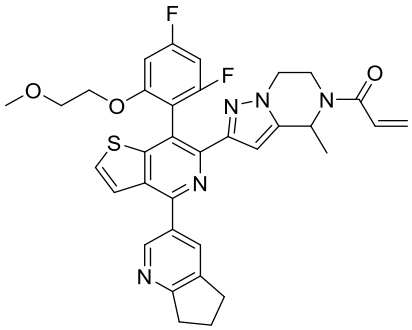
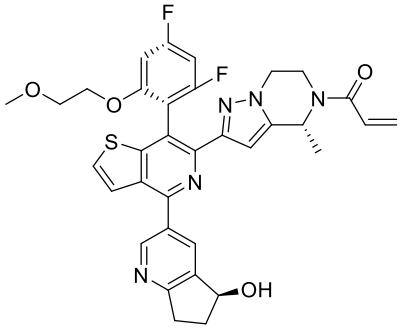
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
291a		
292		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,85 (s, 1H), 8,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,69 – 6,61 (m, 1H), 6,36 – 6,24 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 – 5,81 (m, 1H), 5,78 – 5,45 (m, 1H), 4,50 – 4,35 (m, 0,5H), 4,27 – 4,18 (m, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 4H), 4,03 – 3,96 (m, 1H), 3,85 – 3,67 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,55 – 1,40 (m, 3H).
292a		

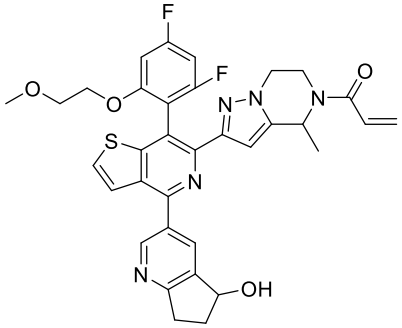
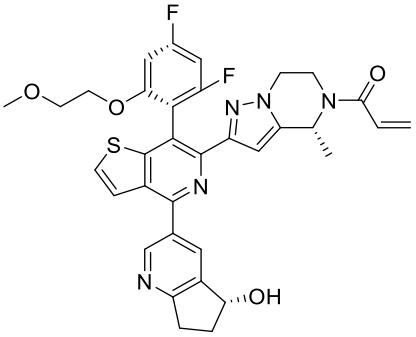
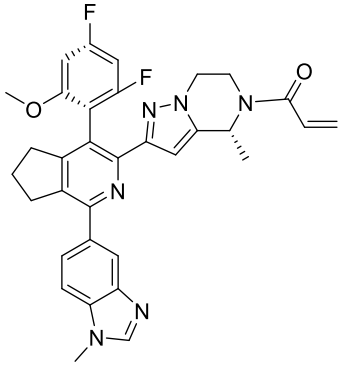
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
293		LCMS m/z [M+1]: 697,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (s, 2H), 7,28 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,89 – 6,74 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 82,6 Hz, 1H), 4,35 - 3,95(m, 6H), 3,70 (d, J = 15,2 Hz, 2H), 3,55 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,24 – 3,15 (m, 7H), 3,10 – 3,03 (m, 1H), 2,86 (dd, J = 16,1, 8,3 Hz, 1H), 2,79 (s, 3H), 2,75 – 2,67 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,12 (dd, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,42 (s, 3H).
294		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,53 - 9,41 (m, 2H), 8,24 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,41 (m, 1H), 4,29 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 5H), 4,05 - 3,97 (m, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).

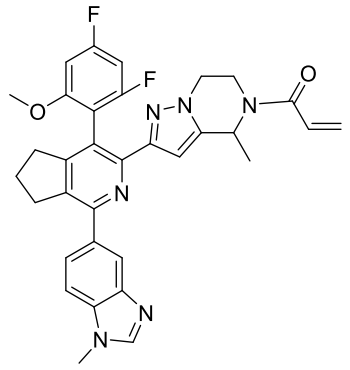
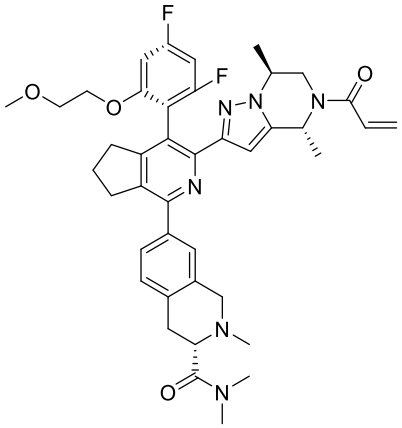
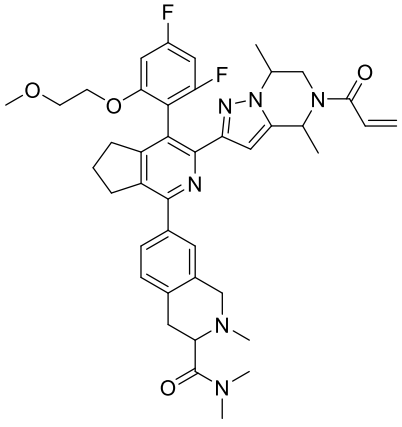
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
294a		
295		LCMS m/z [M+1]: 711,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,71 – 7,62 (m, 2H), 7,29 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,90 – 6,74 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 5,55 (t, J = 42,0 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 76,4 Hz, 1H), 4,24 - 3,96 (m, 5H), 3,92 – 3,63 (m, 3H), 3,54 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,25 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 3,23 – 3,11 (m, 6H), 3,02 (s, 4H), 2,85 (dd, J = 16,2, 8,2 Hz, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,16 – 2,06 (m, 2H), 1,41 (d, J = 10,9 Hz, 3H).
295a		

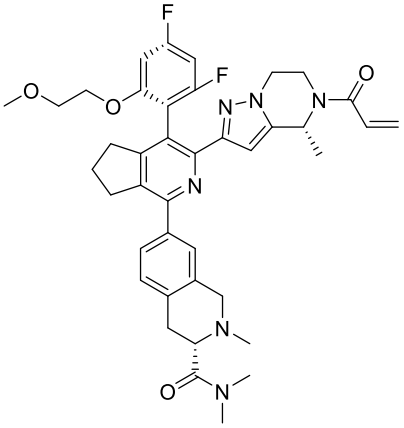
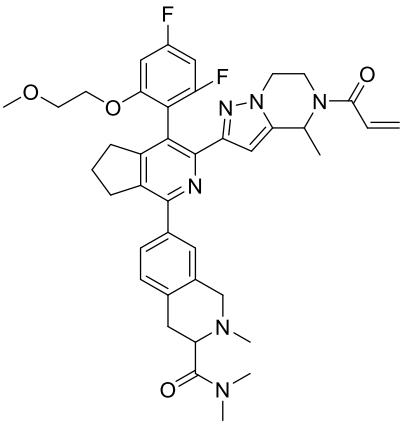
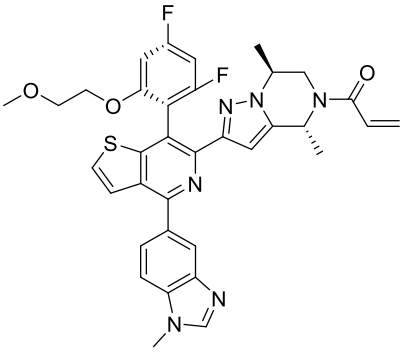
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
296		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 2H), 8,20 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 18,1, 7,3 Hz, 2H), 6,66 (td, J = 9,1, 2,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,41 (m, 1H), 4,33 - 4,25 (m, 1H), 4,21 - 3,99 (m, 7H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).
296a		
297		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 – 7,69 (m, 3H), 6,88 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 1H), 6,33 (d, J = 17,0 Hz, 2H), 5,88 – 5,81 (m, 1H), 5,79 – 5,46 (m, 1H), 4,79 – 4,35 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 4,26 – 3,97 (m, 3H), 3,47 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).

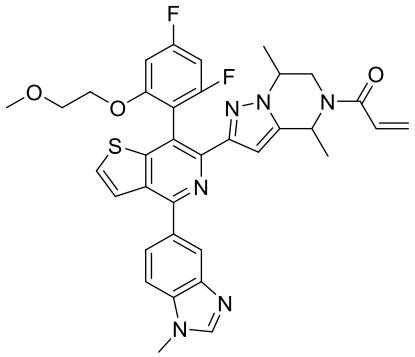
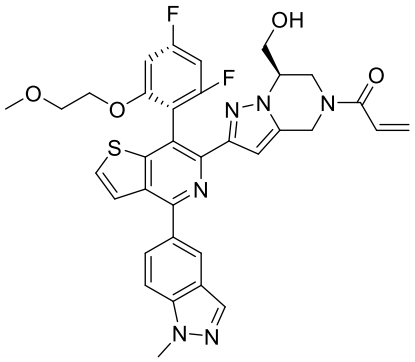
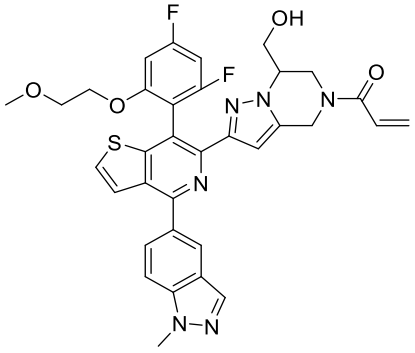
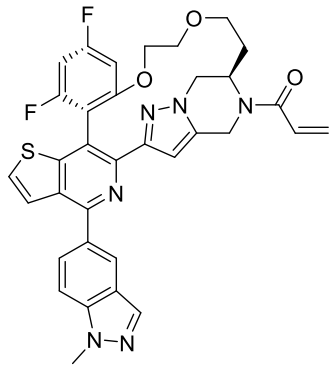
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
297a		
298		LCMS m/z [M+1]: 713,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 - 7,94 (m, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,87 - 6,79 (m, J = 12,0 Hz, 1H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 - 6,22 (m, 1H), 6,14 - 6,06 (m, 1H), 5,85 - 5,79 (m, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 2H), 4,63 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 2H), 4,14 - 4,01 (m, 3H), 3,85 - 3,66 (m, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 2,90 - 2,86 (m, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H)
298a		

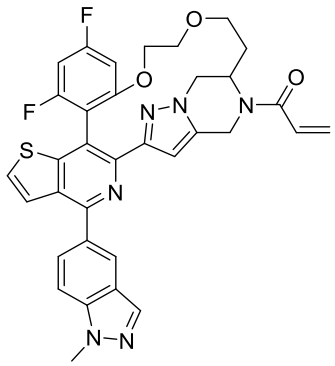
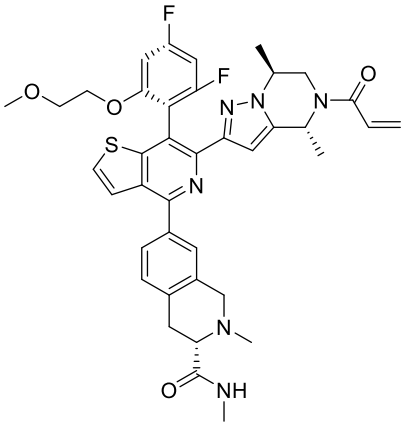
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
299		LCMS m/z [M+1]: 628,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,90 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,71 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 5,71 - 5,38 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 15,6, 3,2Hz, 1H), 4,11 - 4,03 (m, 3H), 3,42 - 3,37 (m, 5H), 3,08 (s, 3H), 2,48 - 2,42 (m, 2H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).
299a		
300		LCMS m/z [M+1]: 644,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,85 (s, 1H), 7,92 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,72 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,41 (m, 3H), 4,26 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 3H), 3,43 - 3,37 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,83 - 2,72 (m, 2H), 2,33 - 2,25 (m, 1H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).

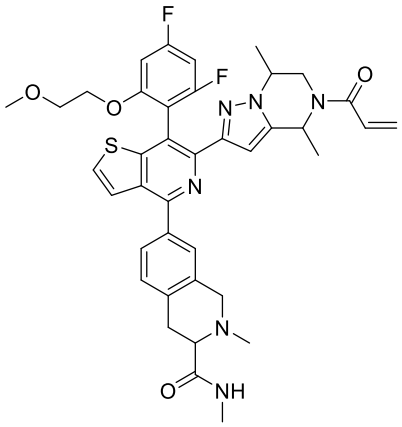
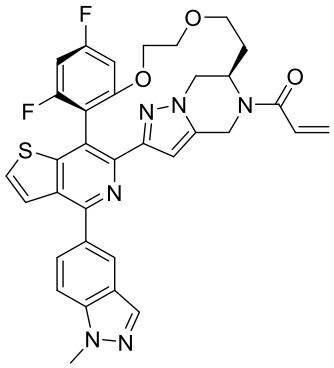
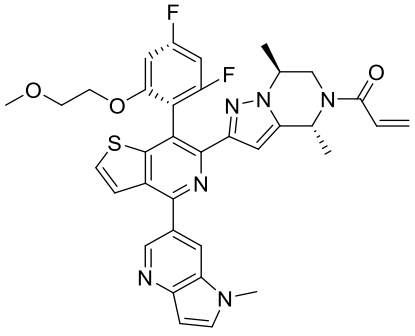
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
300a		
301		LCMS m/z [M+1]: ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,23 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,72 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 2H), 4,23 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 4,11 - 4,05 (m, 3H), 3,77 - 3,38 (m, 4H), 3,27 - 3,12 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,81 - 2,72 (m, 1H), 2,24 - 2,18 (m, 1H),1,55 - 1,35 (m, 3H).
302		LCMS m/z [M+1]: 581,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,95 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,67 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,37 – 6,22 (m, 1H), 6,10 – 5,95(m, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,50 (m, 1H), 4,45 – 4,30 (m, 1H), 4,25 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,89 (m, 4H), 3,73 (s, 3H), 3,26 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,78 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 1,51 – 1,36 (m, 3H).

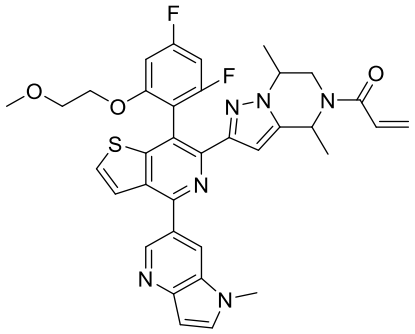
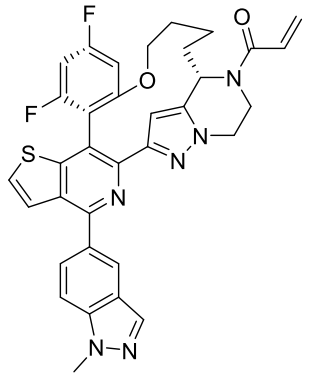
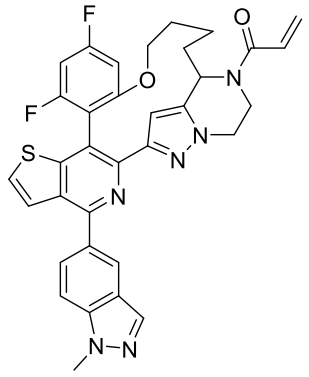
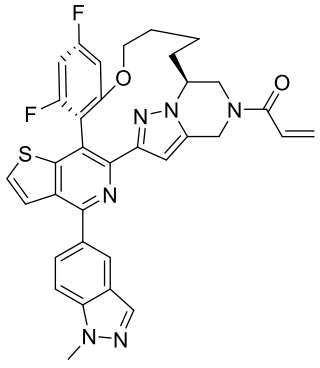
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
302a		
303		LCMS m/z [M+1]: 725,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 7,80 – 7,62 (m, 2H), 7,32 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 85,7 Hz, 1H), 4,69 (s, 6H), 4,41 (s, 1H), 4,32 – 3,78 (m, 3H), 3,57 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,46 (s, 1H), 3,28 – 2,98 (m, 12H), 2,95 – 2,84 (m, 1H), 2,76 – 2,63 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,19 – 2,05 (m, 2H), 1,45 (d, J = 25,2 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
303a		

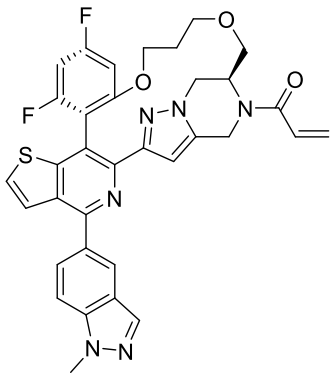
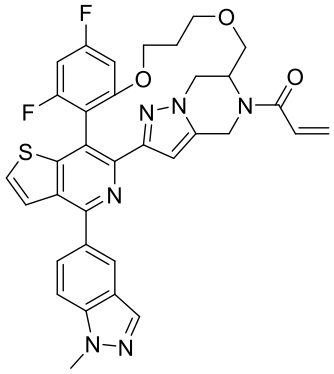
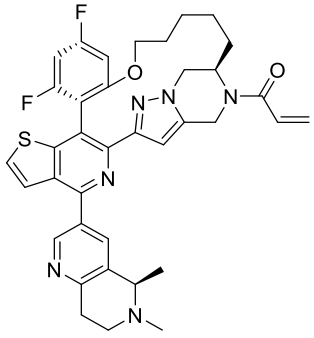
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
304		LCMS m/z [M+1]: 711,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 – 7,59 (m, 2H), 7,30 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,95 – 6,75 (m, 2H), 6,61 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 87,5 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,25 – 3,67 (m, 8H), 3,55 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,30 – 3,10 (m, 9H), 3,09 – 2,94 (m, 4H), 2,86 (dd, J = 15,9, 8,3 Hz, 1H), 2,77 – 2,66 (m, 1H), 2,53 – 2,40 (m, 3H), 2,12 (dd, J = 14,6, 7,3 Hz, 2H), 1,44 (d, J = 23,6 Hz, 3H).
304a		
305		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,70 – 7,54 (m, 3H), 6,76 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 6,61 – 6,50 (m, 1H), 6,22 (d, J = 16,9 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 88,0 Hz, 1H), 4,34 – 4,24 (m, 1H), 4,16 – 3,81 (m, 6H), 3,73 (s, 1H), 3,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,10 (s, 3H).

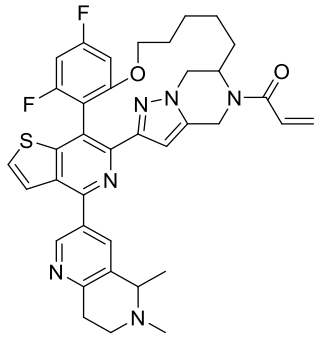
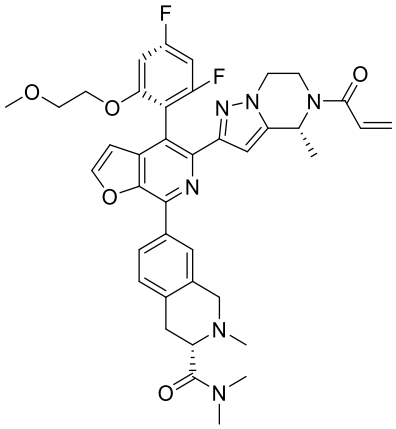
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
305a		
306		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 8,15 – 7,94 (m, 2H), 7,92 – 7,72 (m, 2H), 7,12 – 6,68 (m, 3H), 6,38 – 6,03 (m, 2H), 5,81 (s, 1H), 4,31 – 3,71 (m, 8H), 3,53 – 3,38 (m, 2H), 3,08 (s, 3H).
306a		
307		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,75 - 7,71 (m, 1H), 7,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 2H), 6,75 - 6,65 (m, 1H), 6,34 - 6,27 (m, 1H), 5,82 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 5,12 - 4,90 (m, 2H), 4,75 - 4,50 (m, 2H), 4,19 (s,

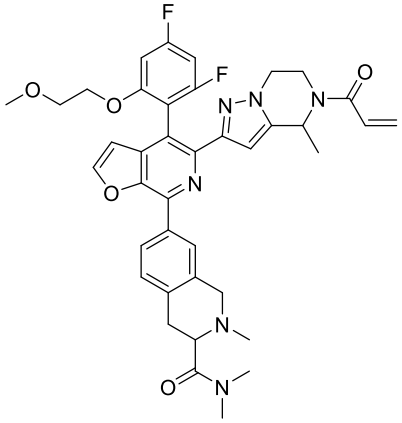
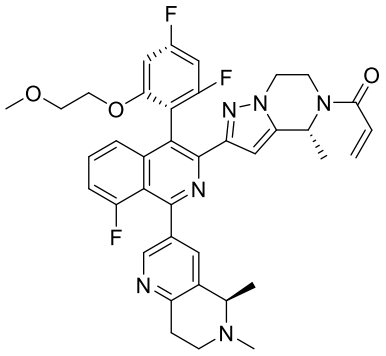
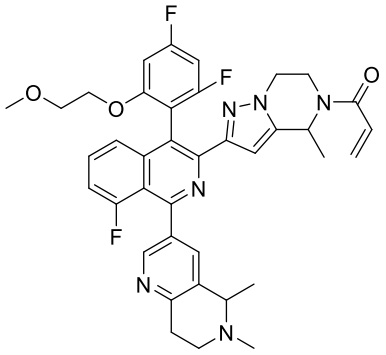
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		4H), 4,15 - 4,08 (m, 1H), 3,85 - 3,81 (m, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,40 - 3,35 (m, 1H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 1,95 - 1,60 (m, 2H).
307a		
308		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,87 – 7,79 (m, 1H), 7,70 (dd, J = 5,5, 1,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 16,2 Hz, 2H), 6,72 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 85,7 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,37 – 3,99 (m, 4H), 3,89 (s, 1H), 3,65 – 3,37 (m, 4H), 3,10 (d, J = 18,0 Hz, 6H), 2,91 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

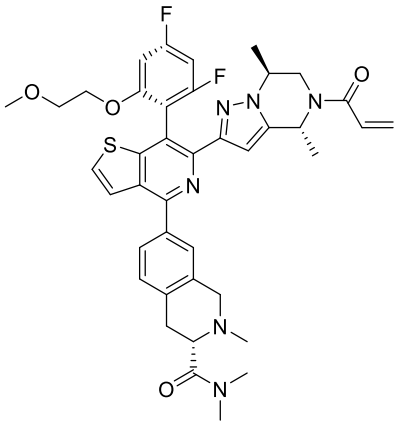
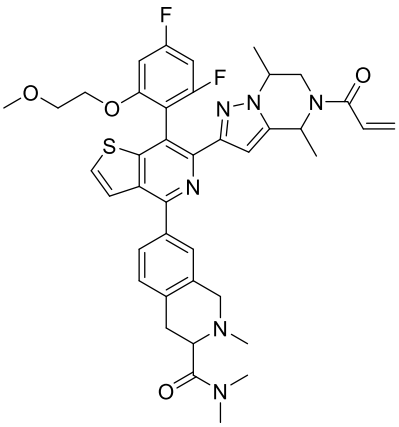
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
308a		
309		LCMS m/z [M+1]: 639,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,11 - 8,08 (m, 2H), 7,91 - 7,85 (m, 2H), 7,00 - 6,70 (m, 3H), 6,34 - 6,29 (m, 1H), 5,98 - 5,95 (m, 1H), 5,84 - 5,81 (m, 1H), 5,00 - 4,90 (m, 2 H), 4,70 - 4,60 (m, 1H), 4,60 - 4,40 (m, 2H), 4,19 (s, 4H), 3,90 - 3,81 (m, 1H), 3,60 - 3,40 (m, 3H), 2,10 - 1,70 (m, 2H).
310		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 9,27 (s, 1H), 8,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,85 (m, 2H), 7,00 - 6,83 (m, 3H), 6,72 (td, J = 9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,29 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,45 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,95 - 3,81 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).

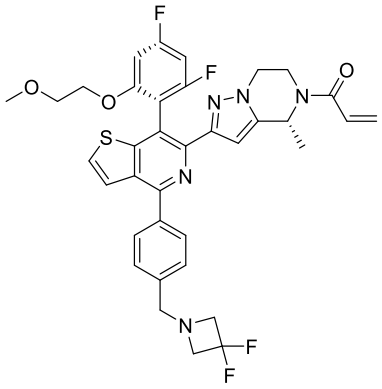
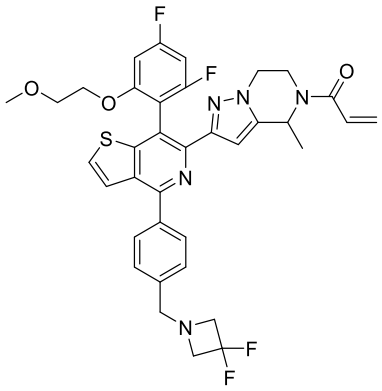
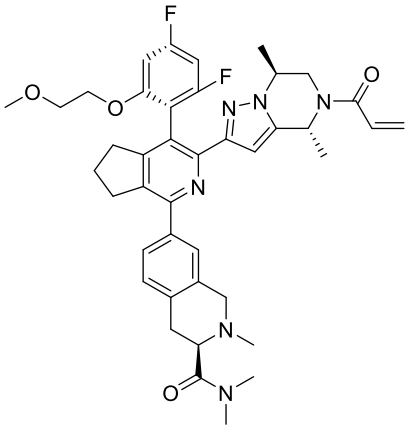
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
310a		
311		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,10-8,00 (m, 2H), 7,90-7,80 (m, 2H), 6,93-6,75 (m, 3H), 6,57-6,54 (m, 1H), 6,35-6,25 (m, 1H), 5,90-5,50 (m, 2H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,10-3,90 (m, 2H), 3,90-3,40 (m, 2H), 2,30-2,20 (m, 1H), 1,90-1,75 (m, 1H), 1,70-1,40 (m, 3H).
311a		
312		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (1H, s), 8,16 (s, 1H), 8,05 - 8,11 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,7 Hz,1 H), 7,69 - 7,60 (m, 2H), 7,08 - 6,99 (m, 1H), 6,91- 6,75 (m, 2H), 6,64 - 6,55 (m, 1H), 6,35-6,22 (m, 1H), 5,82 (d, J = 9,7 Hz, 1H), 5,55 - 5,20 (m, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H),

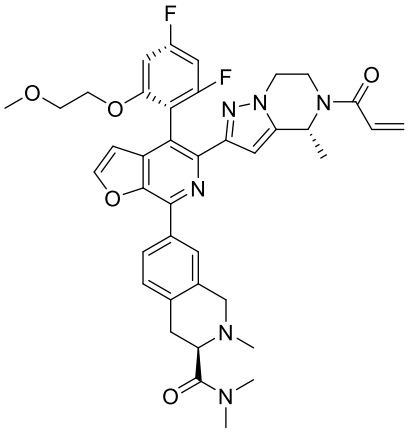
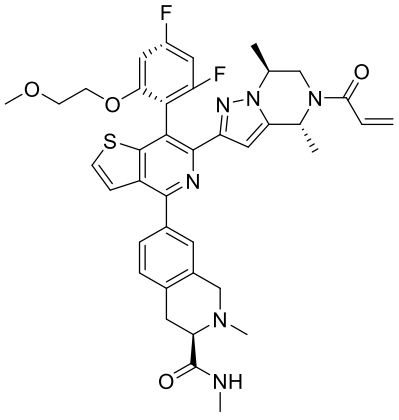
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		4,55(dd, J = 12,8, 5,2 Hz, 1H), 4,38 - 4,20 (m, 2H), 4,16 (s, 3H), 3,84 - 3,80 (m, 1H), 3,50 -3,33 (m, 1H), 2,16 - 2,00 (m, 1H), 1,76 - 1,40 (m, 3H), 1,26 -1,00 (m, 2H)
313		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 4,6 Hz, 1H), 7,86 – 7,80 (m, 2H), 7,76 – 7,70 (m, 1H), 7,22 – 7. 13 (m, 1H), 6,89 – 6. 64 (m, 3H), 6,40 – 6. 25 (m, 1H), 5,90 – 5,79 (m, 1H), 5,11 – 4,93 (m, 2H), 4,83 – 4. 59 (m, 2H), 4,57 – 4. 38 (m, 1H), 4,29 – 4. 06 (m, 6H), 3,60 – 3,50 (m, 1H), 3,24 – 2,91 (m, 2H), 2,71 – 2. 43 (m, 1H), 1,83 – 1. 69 (m, 1H), 1,58 – 1. 42 (m, 1H).
313a		
314		LCMS m/z [M+1]: 667,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 – 8,36 (m, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,69 - 7,65 (m, 1H), 7,14 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 2H), 6,71 - 6,64 (m, 1H), 6,36 - 6,27 (m, 1H), 5,86 - 5,78 (m,

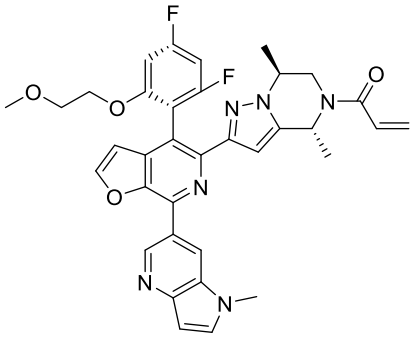
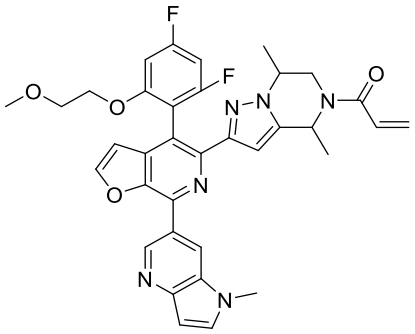
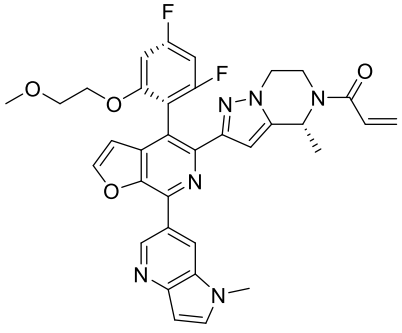
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1H), 4,98 - 4,94 (m, 1H), 4,82 - 4,71 (m, 1H), 4,56 - 4,47 (m, 1H), 4,28 – 4,09 (m, 3H), 4,02 - 3,86 (m, 2H), 3,78 -3,68 (m, 1H), 3,47 - 3,41 (m, 2H), 3,17 - 3,08 (m, 3H), 1,90 - 1,76 (m, 1H), 1,61 -1,50 (m, 2H), 1,35 -1,03 (m, 6H).
314a		
315		LCMS m/z [M+1]: 711,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,07 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 12,7 Hz, 2H), 6,72 – 6,61 (m, 2H), 6,29 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 90,3 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 4,60 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,20 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,96 – 3,87 (m, 1H), 3,75 (s, 1H), 3,60 – 3,49 (m, 1H), 3,46 – 3,30 (m, 3H), 3,23 (d, J = 11,8 Hz, 4H), 3,07 (s, 9H), 1,41 (s, 3H).

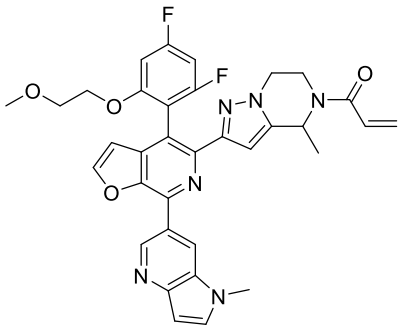
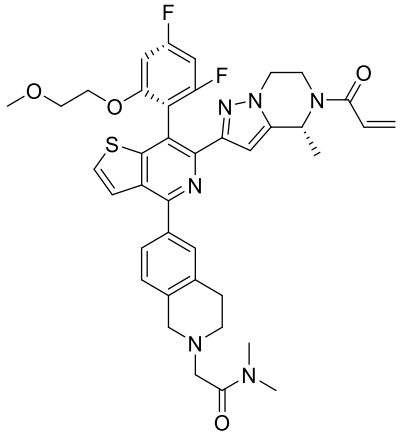
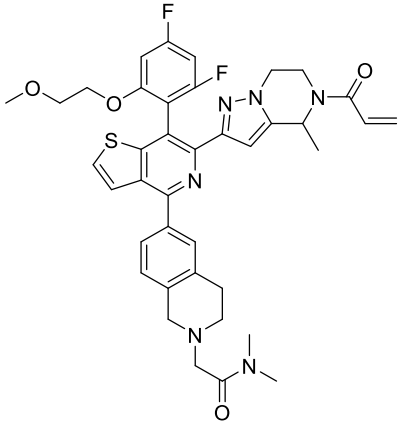
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
315a		
316		LCMS m/z [M+1]: 683,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,78 (s, 1H),8,20 (s, 1H), 7,81 - 7,70 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,33 (m, 1H), 6,94 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,79 - 6,69 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88 - 5,79 (m, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,22 (dd, J = 12,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,15 - 4,02 (m, 3H), 4,01 - 3,87 (m, 1H), 3,83 - 3,66 (m, 1H), 3,45 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,83 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,55-1,34 (m, 3H).
316a		

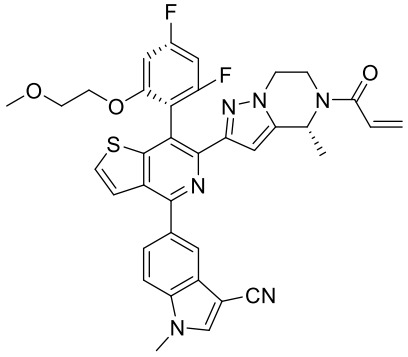
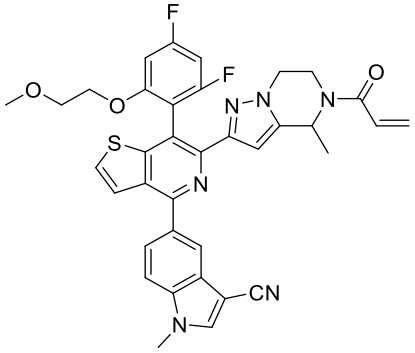
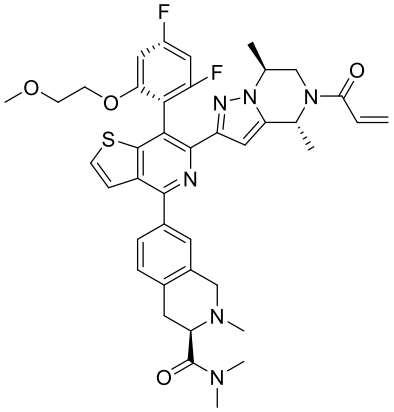
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
317		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,77 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 91,8 Hz, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,76 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,22 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,58 (dd, J = 17,6, 5,1 Hz, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 3,32 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,05 (d, J = 16,6 Hz, 9H), 1,41 (d, J = 19,6 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
317a		

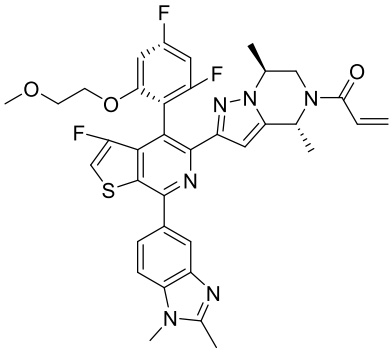
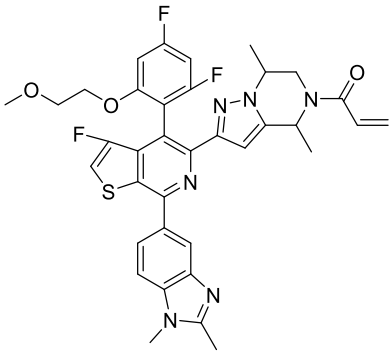
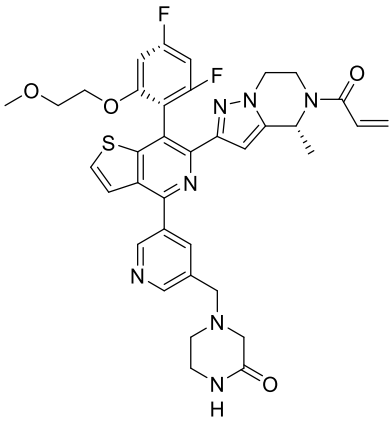
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
318		LCMS m/z [M+1]: 692,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,88 (m, 1H), 6,87 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,8 Hz, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 1H), 4,71 (t, J = 11,0 Hz, 4H), 4,60 (s, 2H), 4,48 - 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,20 (m, 1H), 4,15 - 3,90 (m, 3H), 3,82 - 3,65 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H)
318a		
319		LCMS m/z [M+1]: 725,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,25 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 25,4 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,54 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 79,7 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,27 – 4,03 (m, 3H), 3,96 (dt, J = 10,8, 3,9 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,6,

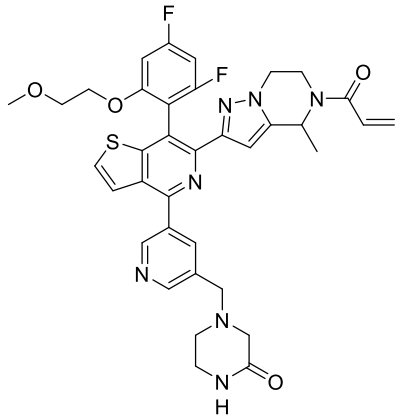
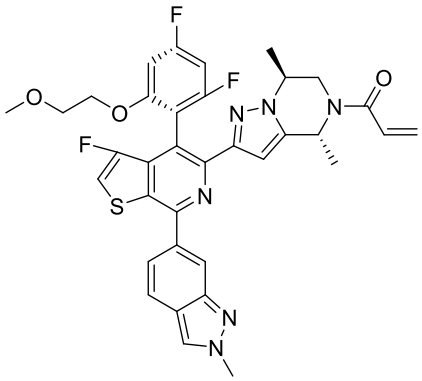
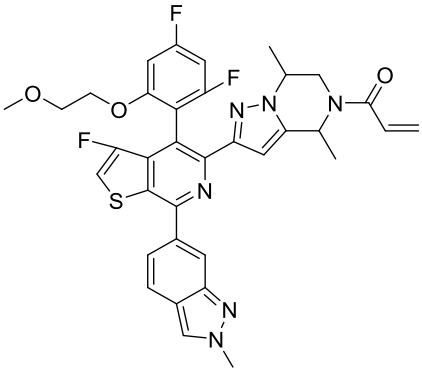
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		4,8 Hz, 2H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,20 (s, 6H), 3,03 – 2,83 (m, 6H), 2,66 (dd, J = 15,7, 9,0 Hz, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,12 – 2,02 (m, 2H), 1,47 – 1,35 (m, 3H), 1,26 (d, J = 9,2 Hz, 3H).
320		LCMS m/z [M+1]: 711,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,71 (dd, J = 12,3, 2,0 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,7, 1,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 86,0 Hz, 1H), 4,95 – 4,89 (m, 3H), 4,85 – 4,78 (m, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,24 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,18 – 4,05 (m, 2H), 3,98 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 3,60 (dd, J = 17,6, 5,2 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,39 – 3,35 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,12 (d, J = 1,1 Hz, 9H), 1,47 (s, 3H).
321		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,93 – 7,86 (m, 2H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 86,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,7 Hz, 2H), 4,64 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,29 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 2H), 3,98 (s, 1H),

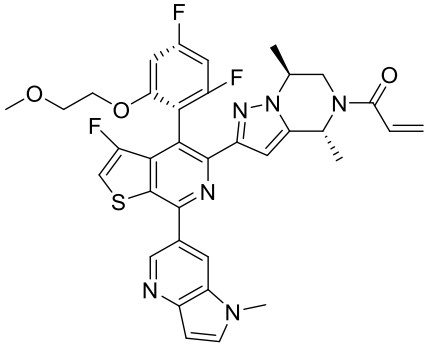
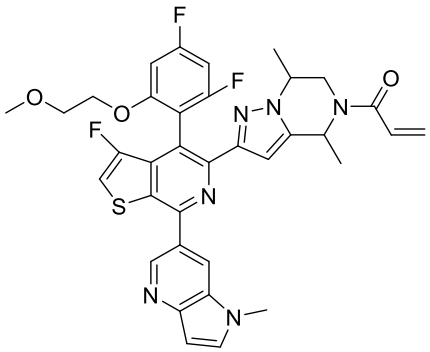
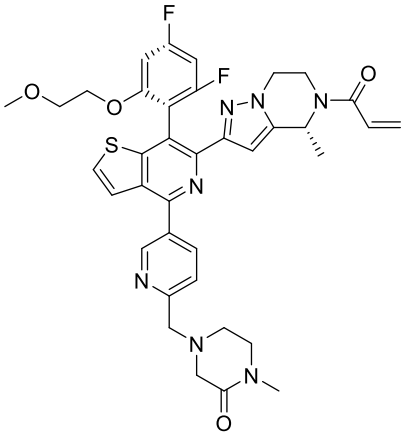
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,54 – 3,41 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
322		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,90 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,75 (t, J = 14,2 Hz, 2H), 6,59 (dd, J = 9,4, 2,6 Hz, 2H), 6,54 (dd, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,75 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,54 (d, J = 85,0 Hz, 1H), 4,73 – 4,53 (m, 1H), 4,40 – 4,31 (m, 1H), 4,24 – 4,08 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,87 – 3,81 (m, 1H), 3,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,38 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,22 (s, 3H).
322a		
323		LCMS m/z [M+1]: 625,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,82 – 6,70 (m, 2H), 6,57 (td, J = 9,0, 2,0 Hz, 3H), 6,19 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,72 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,66 – 5,28 (m, 1H), 4,47 – 4,21 (m, 1H), 4,19 – 4,10 (m, 1H), 4,01 (dd, J

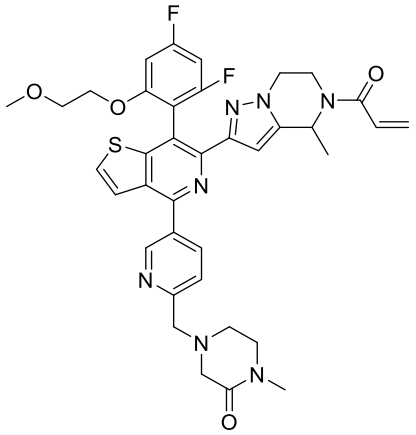
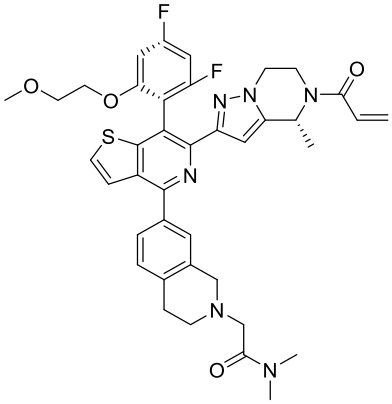
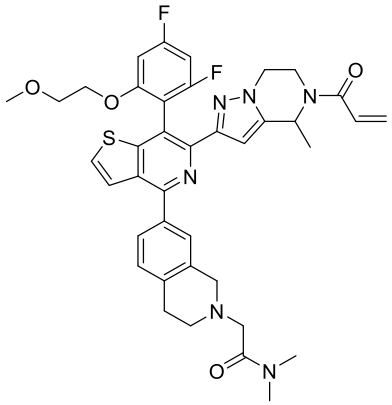
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		= 10,6, 5,0 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 – 3,80 (m, 1H), 3,77 – 3,53 (m, 1H), 3,35 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,32 – 3,22 (m, 1H), 3,01 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
323a		
324		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 - 7,86 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 - 6,71 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,71 - 5,49 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,29 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 4,16 - 4,04 (m, 3H), 3,75 (s, 2H), 3,45 - 3,38 (m, 4H), 3,06 (s, 9H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).
324a		

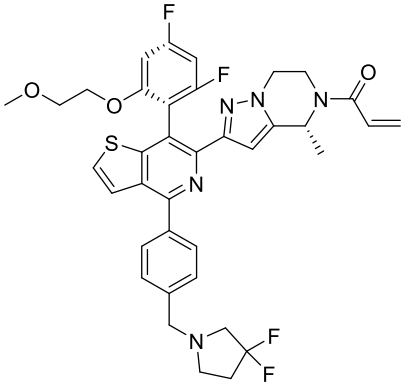
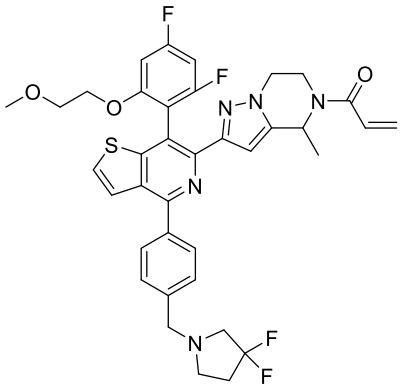
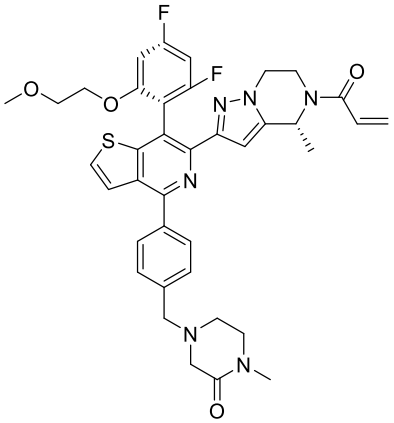
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
325		LCMS m/z [M+1]: 664,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,81 – 7,68 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,39 – 6,11 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 79,6 Hz, 1H), 4,60 – 4,16 (m, 2H), 4,16 – 3,97 (m, 6H), 3,80 (d, J = 21,1 Hz, 1H), 3,51 – 3,44 (m, 2H), 3,05 (d, J = 18,1 Hz, 3H), 1,47 (s, 3H).
325a		
326		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 89,0 Hz, 1H), 4,89 (dd, J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 4,75 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,57 (dd, J = 17,6, 5,3 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 1H),

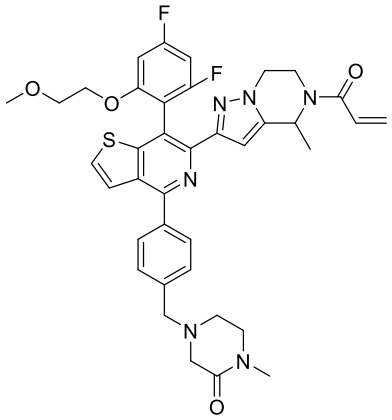
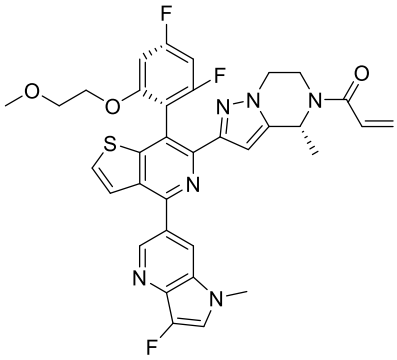
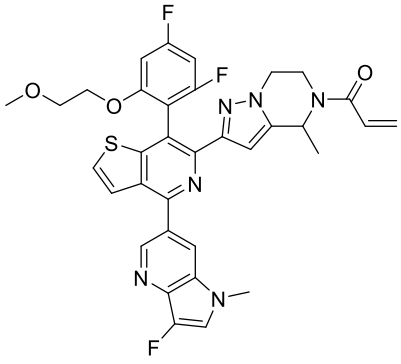
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,22 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 3,03 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).
327		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 6,66 - 6,55 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,78 - 5,41 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,50-1,36 (m, 3H), 1,35 - 1,22 (m, 3H).
327a		
328		LCMS m/z [M+1]: 700,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,89 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,45 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 3H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,47 (t, J = 5,2 Hz,

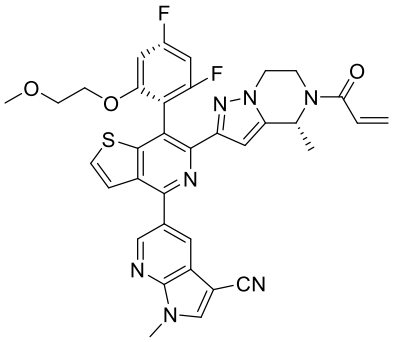
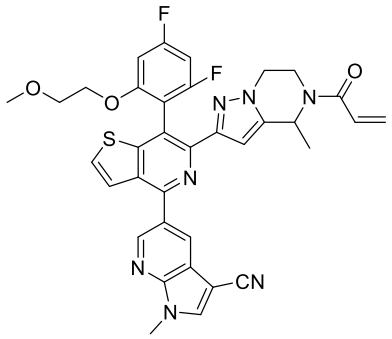
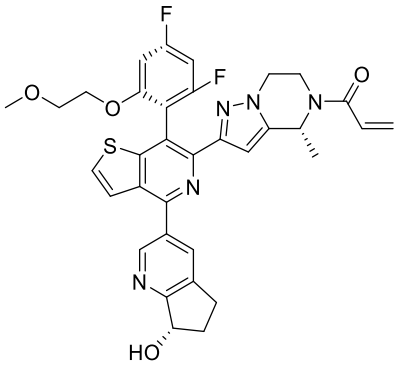
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2H), 3,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,17 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).
328a		
329		LCMS m/z [M+1]: 673,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,63 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,72 – 5,51 (m, 1H), 4,47 – 4,45 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,13 – 4,00 (m, 2H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,45 – 1,42 (m, 3H), 1,31 – 1,28 (m, 3H).
329a		

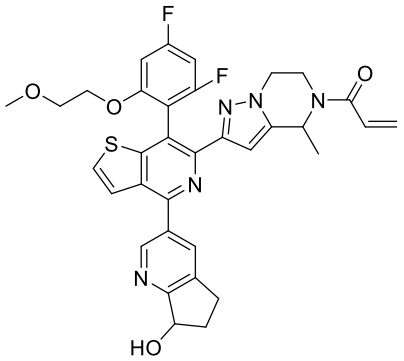
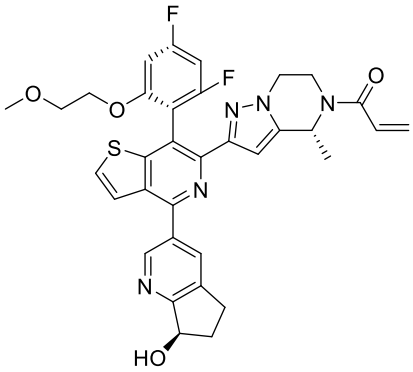
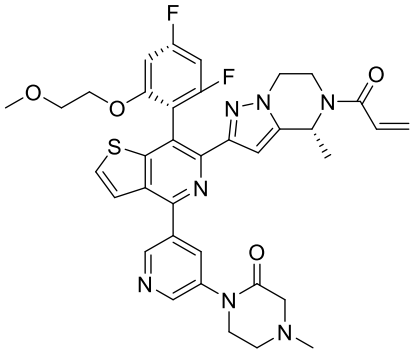
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
330		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,24 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 6,68 - 6,57 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,43 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,18 (s, 3H),4,16-4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,97 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,53-1,38 (m, 3H), 1,37-1,24 (s, 3H).
330a		
331		LCMS m/z [M+1]: 714,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,64 (dd, J = 8,0, 2,0 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,69 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,86 - 5,78 (m, 1H), 5,75 - 5,43 (m, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,15 – 4,01 (m, 3H), 3,95 (s, 2H), 3,69 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,59 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,05 (d, J = 6,0

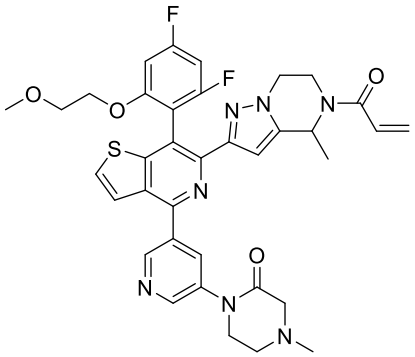
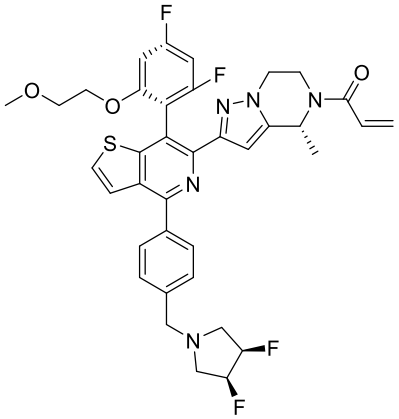
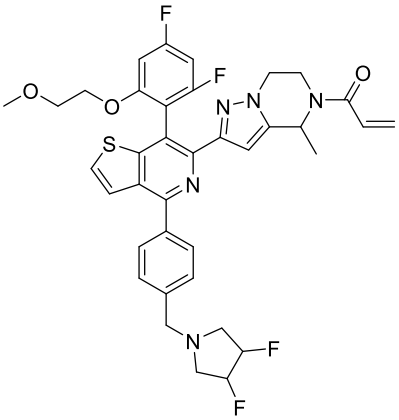
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		Hz, 6H), 1,52 – 1,36 (m, 3H).
331a		
332		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,77 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 – 7,68 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 – 6,78 (m, 2H), 6,72-6,64 (m, 1H), 6,34-6,22 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 - 5,77 (m, 1H), 5,71 - 5,46 (m, 1H), 4,57 - 4,41 (m, 1H), 4,21 – 3,94 (m, 7H), 3,67 (s, 2H), 3,42 (t, J = 4,4Hz, 2H), 3,15 - 3,05 (m, 7H), 3,03 (s, 3H), 2,99 (s, 3H), 1,48-1,38 (m, 3H).
332a		

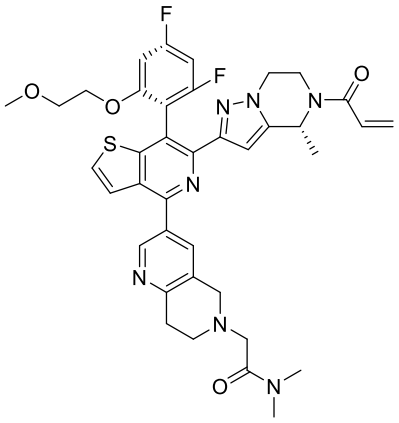
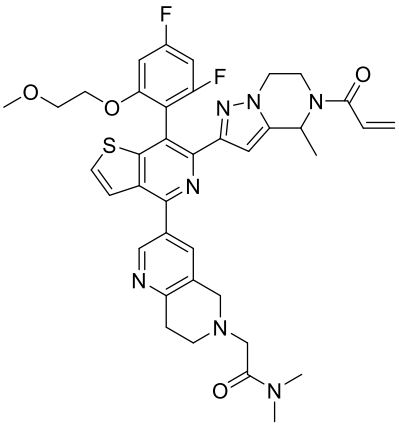
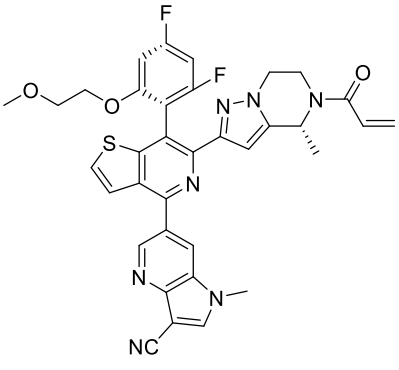
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
333		LCMS m/z [M+1]: 706,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,72 – 7,65 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,69 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 – 6,15 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,70 – 5,49 (m, 1H), 4,54 (s, 2H), 4,17 – 3,95 (m, 4H), 3,78 (s, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,95 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 2,84 (t, J = 6,9 Hz, 2H), 2,38 – 2,21 (m, 2H), 1,50 – 1,25 (m, 3H).
333a		
334		LCMS m/z [M+1]: 713,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,70 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,76 – 5,38 (m, 1H), 4,40 (s, 2H), 4,29 – 4,21 (m, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 3H), 3,76 (s, 2H), 3,65 – 3,60 (m, 2H), 3,52 – 3,46 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 1,55 –

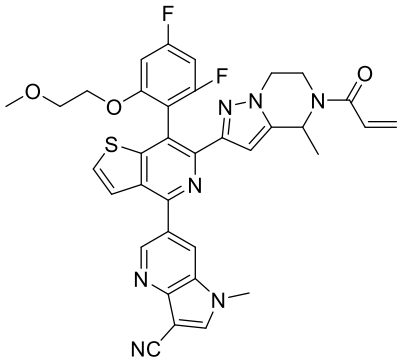
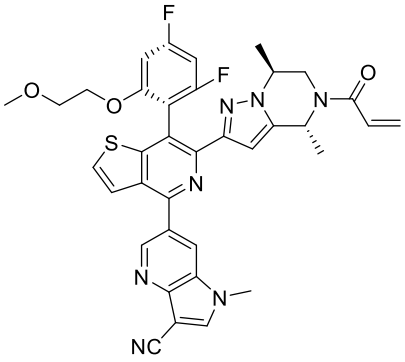
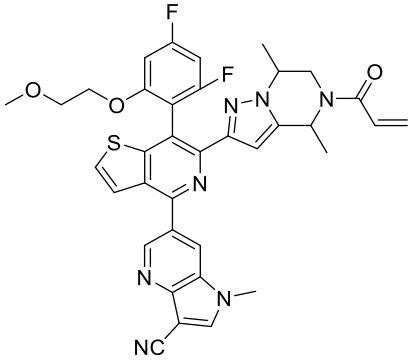
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		1,29 (m, 3H).
334a		
335		LCMS m/z [M+1]: 658,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 9,03 (s, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 84,6 Hz, 1H), 4,62 – 4,23 (m, 2H), 4,18 – 4,05 (m, 6H), 3,78 (s, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
335a		

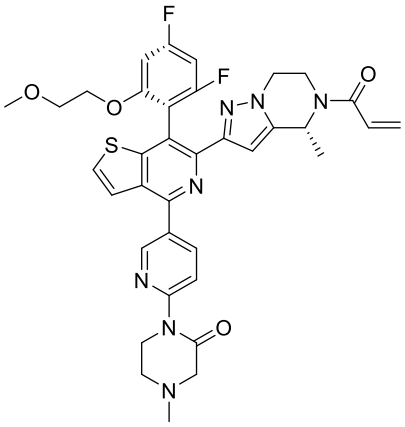
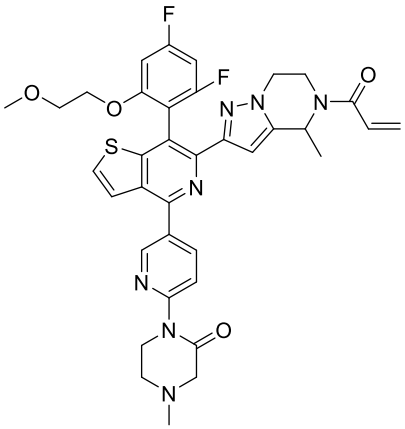
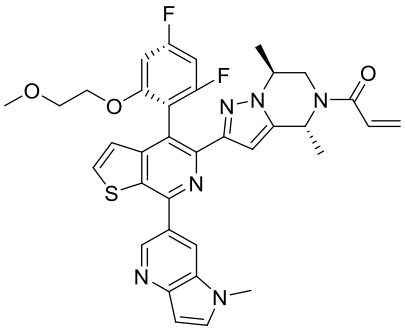
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
336		LCMS m/z [M+1]: 666,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,62 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,81 – 6,71 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,25 – 6,02 (m, 2H), 5,72 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 84,4 Hz, 1H), 4,46 – 4,05 (m, 2H), 4,03 – 3,91 (m, 6H), 3,65 (s, 1H), 3,34 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
336a		
337		LCMS m/z [M+1]: 644,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 2H), 6,77 - 6,68 (m, 1H), 6,28 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,46 (m, 1H), 5,42 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,14 - 3,95 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 1H), 3,16 - 3,05 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,79 - 2,67 (m, 1H), 2,23 - 2,10 (m, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).

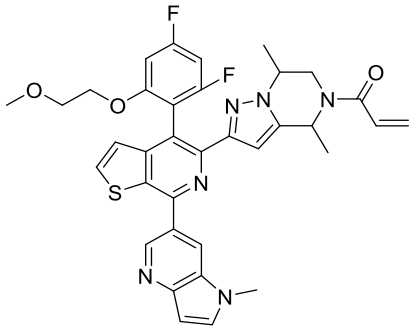
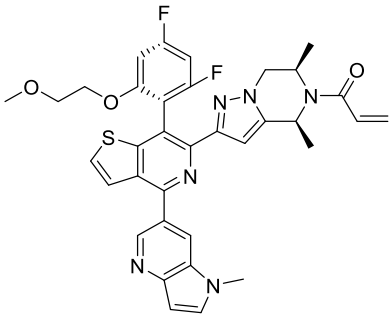
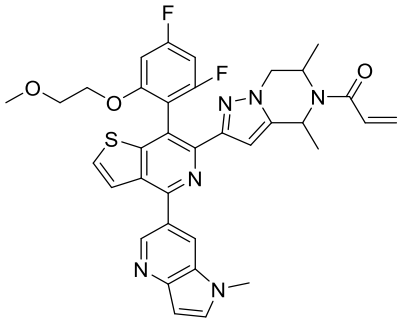
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
337a		
338		LCMS m/z [M+1]: 644,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 2H), 6,77 - 6,69 (m, 1H), 6,28 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,46 (m, 1H), 5,42 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,26 - 4,17 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,29 - 3,17 (m, 1H), 3,16 - 3,06 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,78 - 2,67 (m, 1H), 2,23 - 2,11 (m, 1H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
339		LCMS m/z [M+1]: 700,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,76 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 7,81 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 5,75 - 5,38 (m, 1H), 4,24 - 4,15 (m, 1H), 4,14 - 3,96 (m, 5H), 3,67 (s, 3H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,03 (s, 3H),

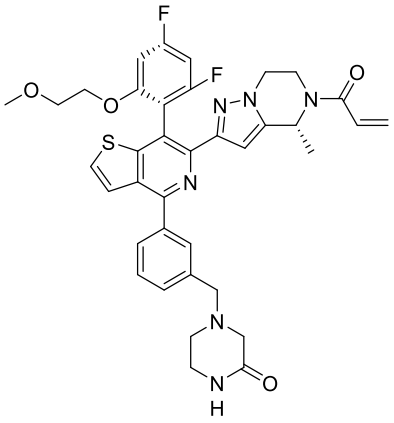
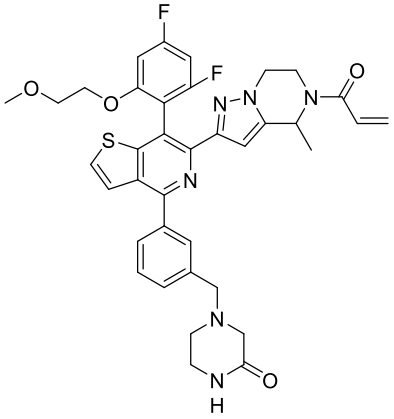
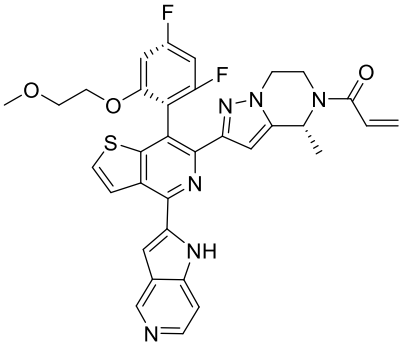
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		2,71 (s, 3H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
339a		
340		LCMS m/z [M+1]: 706,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,60 – 5,52 (m, 1H), 5,48 – 5,40 (m, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,23 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 3H), 3,92 – 3,73 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,50 – 1,28 (m, 3H).
340a		

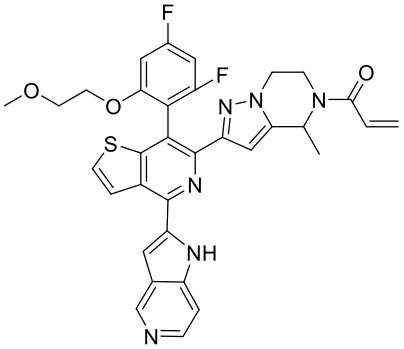
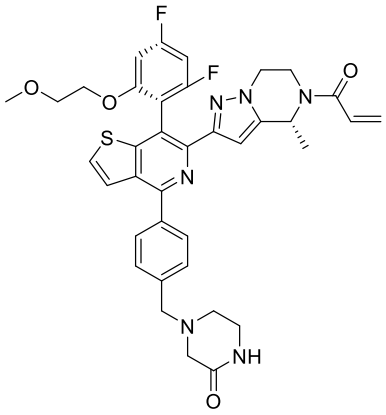
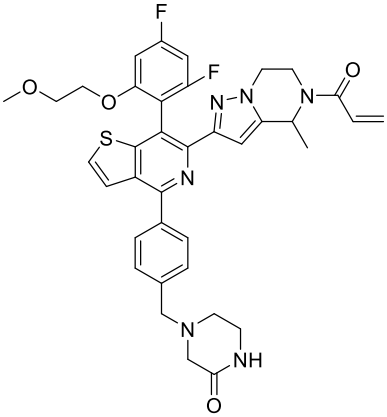
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
341		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,64 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,72 - 5,41 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,22 (dd, J = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 3H), 3,89 - 3,82 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).
341a		
342		LCMS m/z [M+1]: 666,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,73 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,80 (d, J = 11,5 Hz, 2H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,37 – 6,16 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 78,9 Hz, 1H), 4,51 (d, J = 64,6 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 12,6, 2,7 Hz, 1H), 4,15 – 4,02 (m, 6H), 3,85 (s, 1H), 3,45 (t, J = 4,6

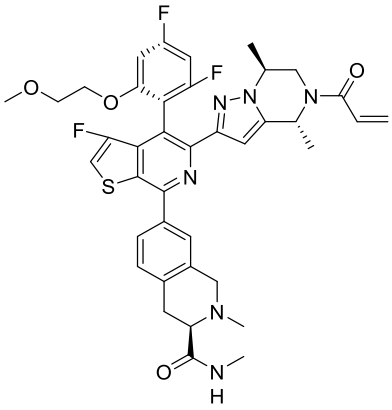
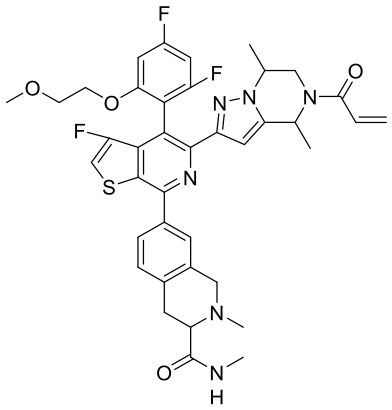
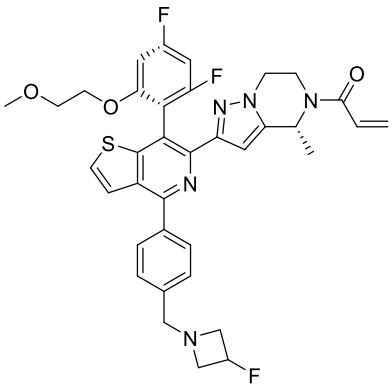
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
342a		
343		LCMS m/z [M+1]: 680,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,77 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,30 – 3,88 (m, 6H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
343a		

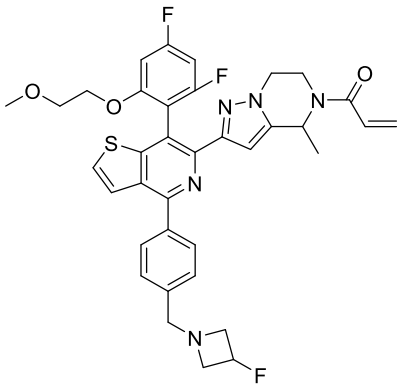
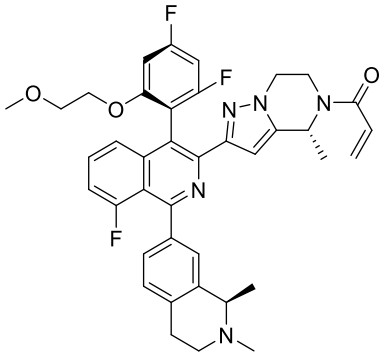
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
344		LCMS m/z [M+1]: 700,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,08 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,6, 2,4 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,62 (m, 3H), 6,35 – 6,22 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,40 (m, 1H), 4,49 – 4,37 (m, 2H), 4,26 – 4,17 (m, 3H), 4,15 – 3,97 (m, 3H), 3,85 – 3,65 (m, 2,5H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,04 (s, 3H), 1,55 – 1,35 (m, 3H).
344a		
345		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 9,44(s, 1H), 8,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,80 – 5,38 (m, 1H), 4,32 – 4,08 (m, 5H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6

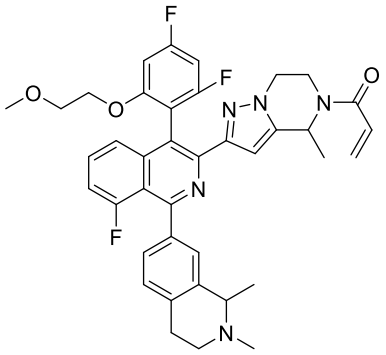
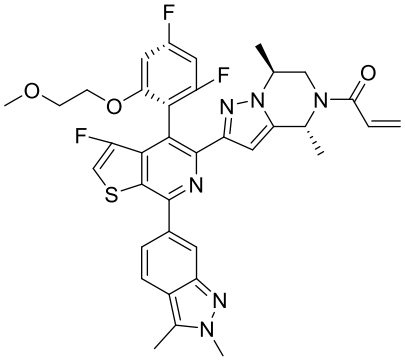
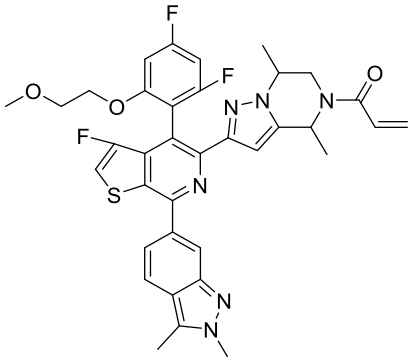
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,54 – 1,25 (m, 6H).
345a		
346		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 9,28 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,92 – 7,87 (m, 2H), 6,96 (dd, J = 3,2, 0,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,73 (m, 3H), 6,35 – 6,21 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,52 – 5,42 (m, 1H), 4,25 – 4,15 (m, 5H), 4,14 – 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
346a		

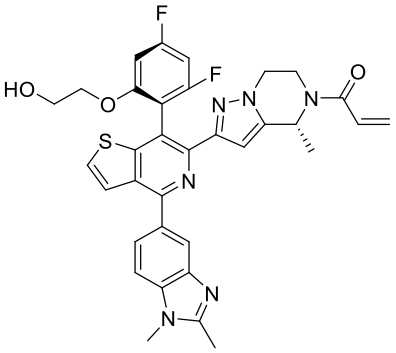
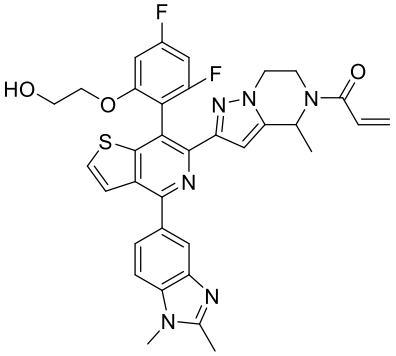
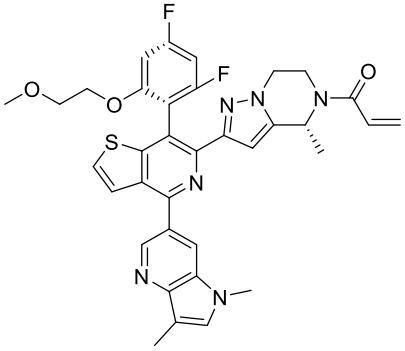
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
347		LCMS m/z [M+1]: 699,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (s, 1H), 8,14 – 8,09 (m, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 – 7,71 (m, 3H), 6,95 – 6,71 (m, 3H), 6,34 – 6,24 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,76 – 5,42 (m, 1H), 4,56 – 4,36 (m, 2,5H), 4,29 – 4,21 (m, 1H), 4,17 – 4,00 (m, 3H), 3,87 – 3,68 (m, 2,5H), 3,61 – 3,50 (m, 4H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,51 – 1,35 (m, 3H).
347a		
348		LCMS m/z [M+1]: 627,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,41 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 – 7,84 (m, 3H), 7,01 – 6,75 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,98 – 5,78 (m, 2H), 5,61 (d, J = 82,1 Hz, 1H), 4,61 – 4,31 (m, 2H), 4,22 (s, 1H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,41 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

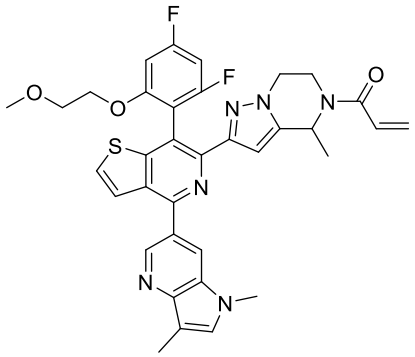
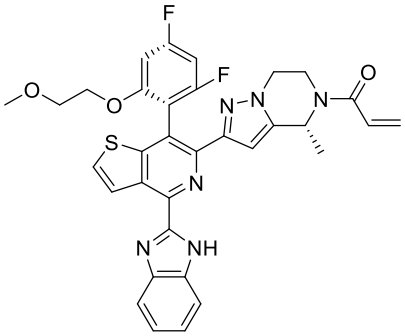
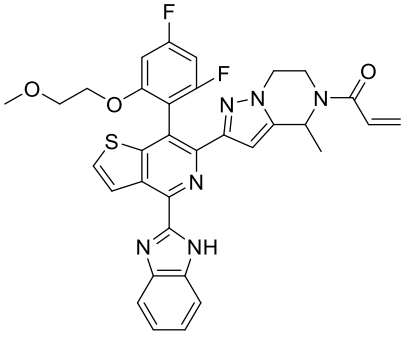
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
348a		
349		LCMS m/z [M+1]: 699,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 - 8,08 (m, 2H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,82 - 7,70 (m, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,91 (m, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 6,77 – 6,70 (m, 1H), 6,36 – 6,22 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J1 = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,40 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,28 - 4,22 (m, 1H), 4,17 - 4,03 (m, 3H), 3,80 (s, 2H), 3,61 - 3,55 (m, 2H), 3,54 - 3,49 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).
349a		

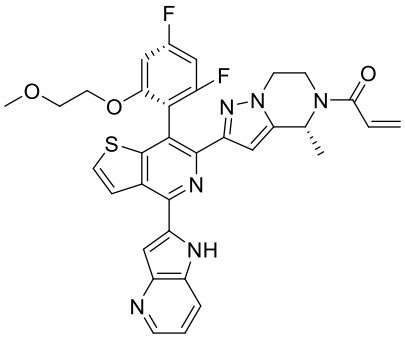
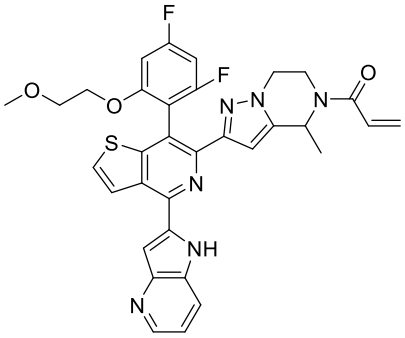
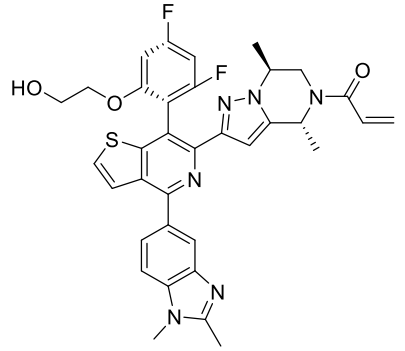
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
350		LCMS m/z [M+1]: 745,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (dd, J = 7,8, 1,4 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55 – 7,53 (m, 2H), 6,89 – 6,78 (m, 2H), 6,59 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,48 (m, 1H), 4,77 (d, J = 14,8 Hz, 2H), 4,62 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 2H), 4,12 – 4,06 (m, 1H), 4,04 – 3,99 (m, 1H), 3,51 – 3,41 (m, 5H), 3,09 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,44 – 1,41 (m, 3H), 1,32 – 1,30 (m, 3H).
350a		
351		LCMS m/z [M+1]: 674,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,68 (m, 2H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,32 - 6,23 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 5,75 - 5,48 (m, 1H), 5,52 - 5,38 (m, 1H), 4,69 – 4,54 (m, 4H), 4,50 - 4,32 (m, 3H), 4,24 - 4,16 (m, 1H), 4,12

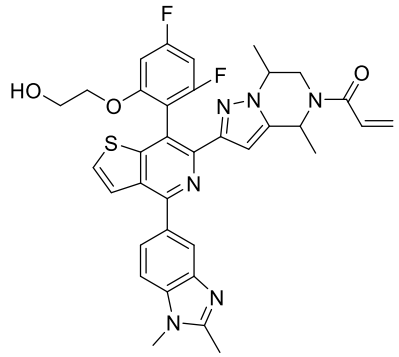
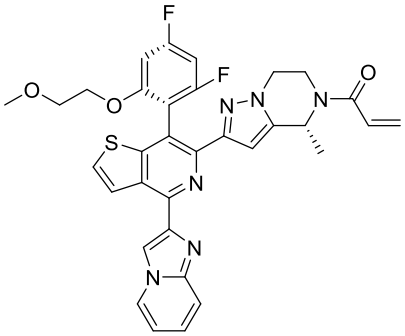
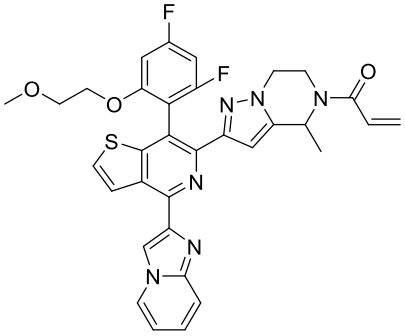
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		- 3,99 (m, 3H), 3,84 - 3,66 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 3H).
351a		
352		LCMS m/z [M+1]: 683,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,17 (s, 1H),7,80-7,68 (m, 1H), 7,44 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 1H), 6,92 - 6,70 (m, 3H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,37 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 12,8 Hz, 3,0 Hz, 1H), 4,13 - 4,01 (m, 2H), 4,00 - 3,84 (m, 2H), 3,80 - 3,60 (m, 1H), 3,43 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 1,80 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,52-1,31 (m, 3H).

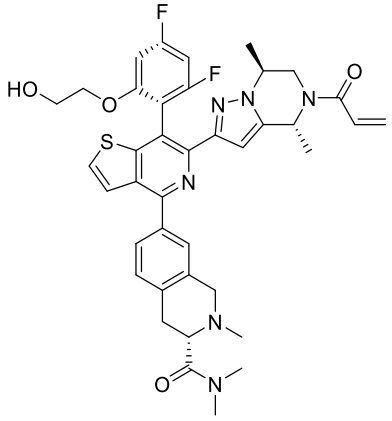
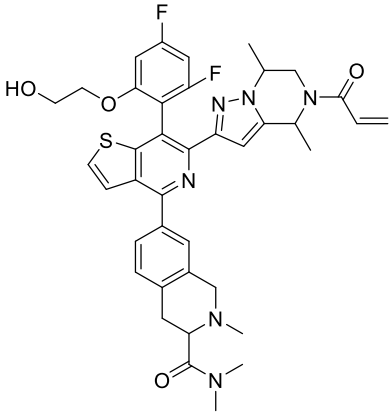
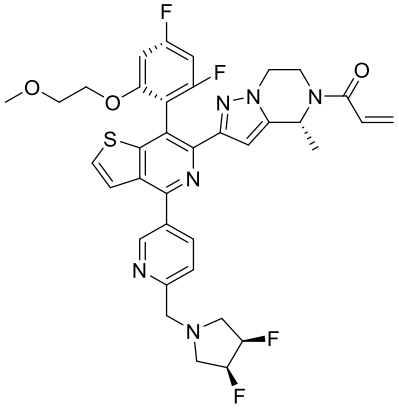
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
352a		
353		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 6,37 - 6,28 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 5,79 - 5,43 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,14 - 4,07 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 1,56 - 1,37 (m, 3H), 1,36 - 1,24 (m, 3H).
353a		

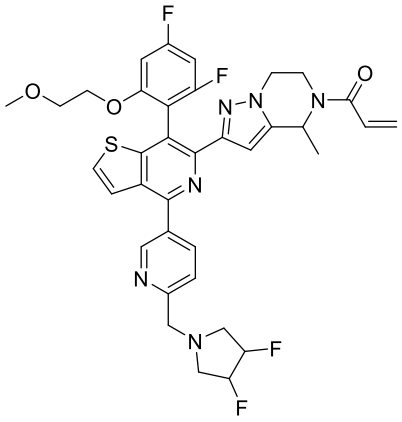
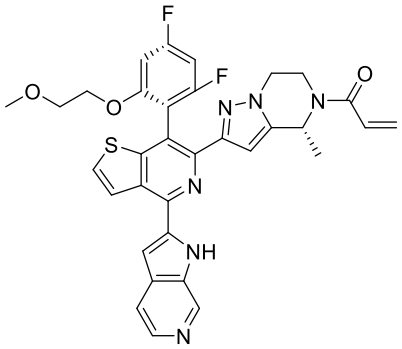
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
354		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,60 (m, 3H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (d, J = 28,9 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 81,4 Hz, 1H), 4,47 – 4,14 (m, 2H), 4,12 – 3,90 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,72 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 3,62 – 3,51 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,41 (d, J = 10,3 Hz, 3H).
354a		
355		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,90 (dd, J = 13,2, 5,6 Hz, 2H), 6,95 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,6, 10,8 Hz, 1H), 6,77 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,45 (m, 1H), 4,61 – 4,19 (m, 2H), 4,16 – 3,75 (m, 7H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).

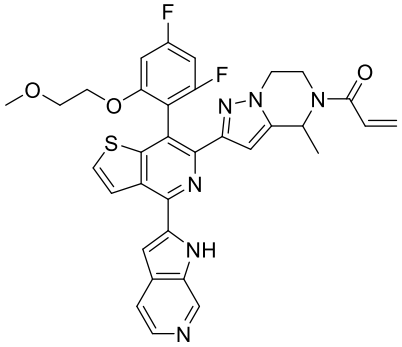
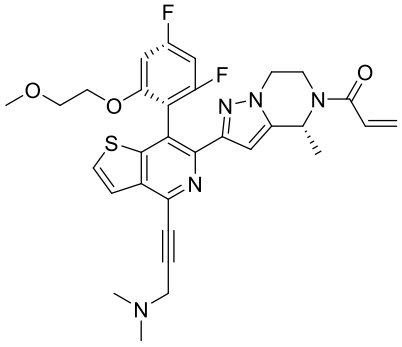
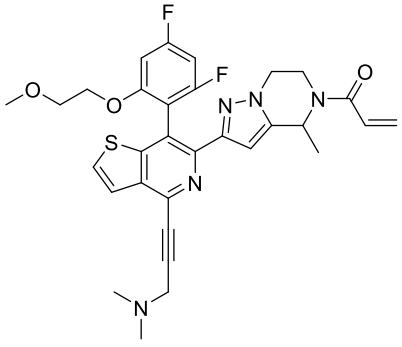
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
355a		
356		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 7,52 (dd, J = 6,0, 3,0 Hz, 2H), 6,99 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,33 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,43 (m, 1H), 4,42 – 4,20 (m, 2H), 4,15 – 4,07 (m, 2H),3,41 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 2,68 (s, 2H), 1,47 (s, 3H).
356a		

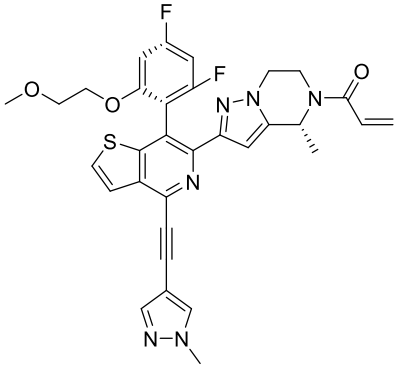
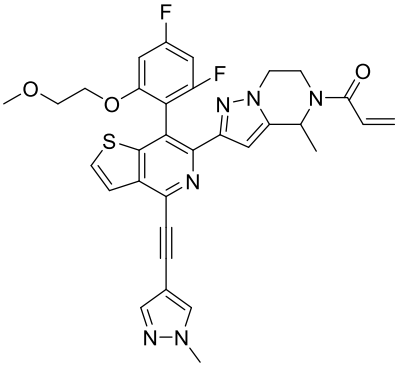
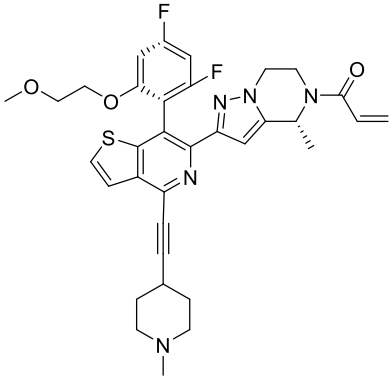
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
357		LCMS m/z [M+1]: 627,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (dd, J = 4,7, 1,3 Hz, 1H), 8,21 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,31 (dd, J = 8,2, 4,7 Hz, 1H), 6,91 (dd, J = 39,4, 11,1 Hz, 2H), 6,79 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 79,2 Hz, 1H), 4,40 (dd, J = 30,9, 21,4 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 35,1 Hz, 1H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 3,83 (s, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,56 – 1,37 (m, 3H).
357a		
358		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,24 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 (dd, J = 25,4, 13,7 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 85,2 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,38 – 4,17 (m, 1H), 4,15 –

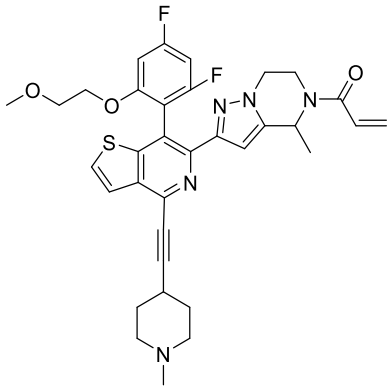
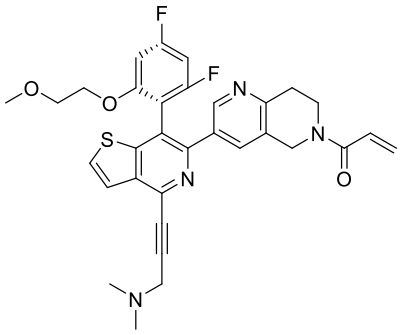
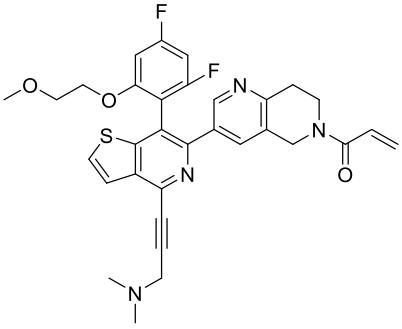
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		4,01 (m, 5H), 3,89 (s, 1H), 3,72 – 3,53 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
358a		
359		LCMS m/z [M+1]: 627,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,89 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,95 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,85 – 7,80 (m, 1H), 7,76 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,58 – 7,47 (m, 1H), 7,14 (t, J = 6,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,3, 10,8 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,41 – 6,19 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 81,7 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,26 – 4,17 (m, 1H), 4,07 (dtd, J = 15,4, 10,8, 4,4 Hz, 3H), 3,78 (s, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,48 (s, 3H).
359a		

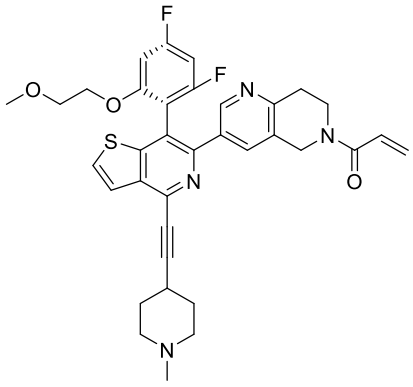
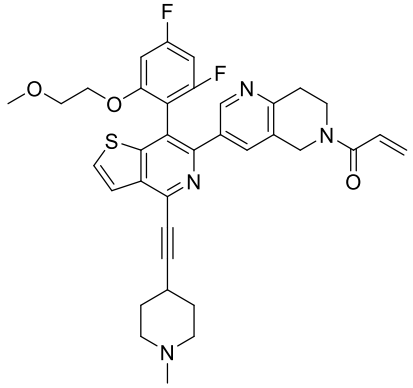
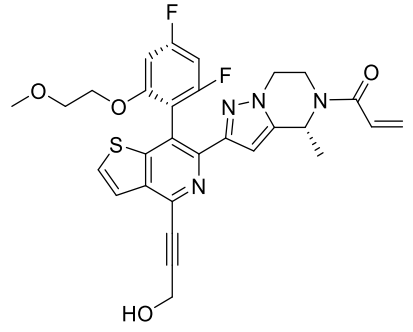
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
360		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 6,35 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 85,0 Hz, 1H), 4,93 (s, 2H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 4,08 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,71 – 3,54 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,47 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
360a		
361		LCMS m/z [M+1]: 707,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,52 (dd, J = 8,0, 2,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 6,35 - 6,24 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,64 – 5,42 (m, 3H), 4,83 (s, 3H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 4,14 –

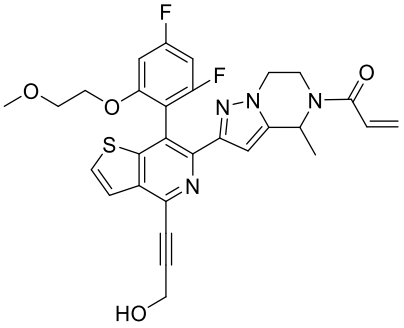
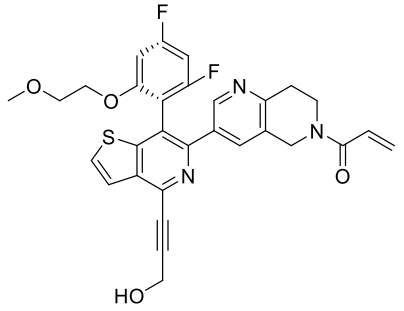
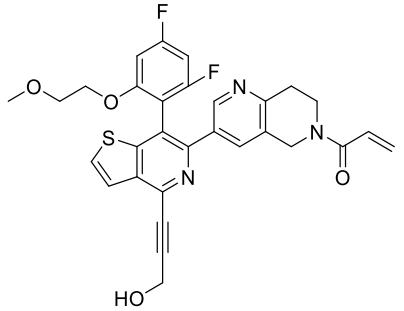
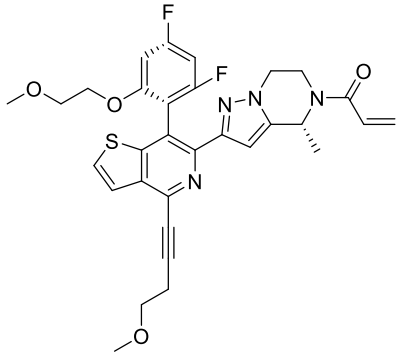
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3,82 (m, 8H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,53 – 1,37 (m, 3H).
361a		
362		LCMS m/z [M+1]: 626,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,74 (s, 1H), 8,08 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 6,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,81 – 6,71 (m, 1H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,20 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 5,86 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 76,2 Hz, 1H), 4,55 – 4,19 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,00 – 3,94 (m, 2H), 3,68 (d, J = 28,6 Hz, 1H), 3,30 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,90 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 12,8 Hz, 3H).

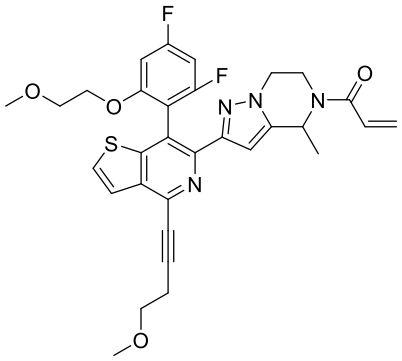
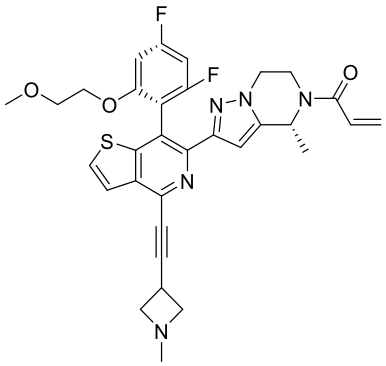
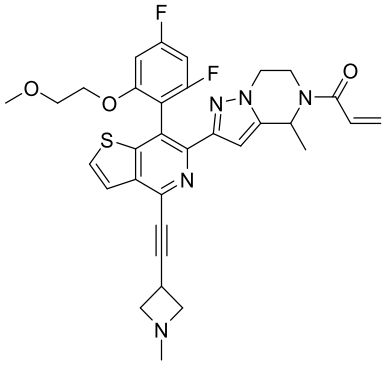
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
362a		
363		LCMS m/z [M+1]: 592,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,81 - 6,88 (m, 2H), 6,70 (td, J = 2,2, 9,3 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,6 Hz, 1H), 5,49 - 5,69 (m, 1H), 4,53 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,20 (dd, J = 2,8, 12,8 Hz, 1H), 3,98 - 4,08 (m, 3H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 6H), 3,03 (s, 3H), 1,40 - 1,49 (m, 3H).
363a		

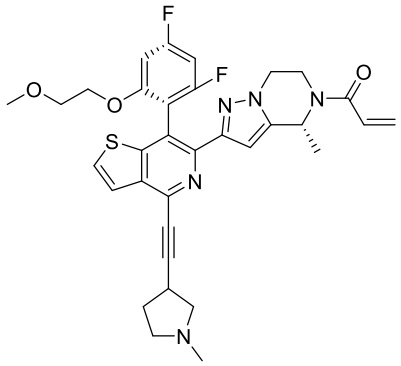
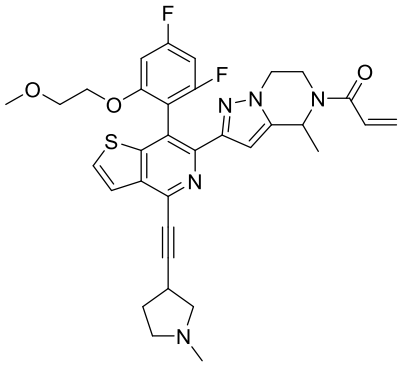
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
364		LCMS m/z [M+1]: 615,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,78-6,89 (m, 2H), 6,63-6,71 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,76 (m, 1H), 4,27-4,50 (m, 1H), 4,11-4,19 (m, 1H), 3,93-4,09 (m, 6H), 3,54-3,89 (m, 1H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,37-1,54 (m, 3H).
364a		
365		LCMS m/z [M+1]: 632,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,82 (dd, J = 3,2, 5,6 Hz, 1H), 7,64 -7,71 (m, 1H), 6,79-6,89 (m, 2H), 6,65-6,73 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,00-6,12 (m, 1H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,42-5,76 (m, 1H), 4,14-4,27 (m, 1H), 3,93-4,13 (m, 3H), 3,44-3,67 (m, 4H), 3,40 (q, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05-3,21 (m, 2H), 3,03 (d, J= 7,6 Hz, 3H), 2,93 (d, J= 13,8 Hz, 3H), 2,39-2,50 (m, 1H), 1,98-2,32 (m, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).

Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
365a		
366		LCMS m/z [M+1]: 589,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 7,89 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,83 – 7,74 (m, 2H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,63 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 4,83 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 4,12 – 3,96 (m, 4H), 3,76 (s, 2H), 3,53 – 3,44 (m, 2H), 3,15 (s, 3H), 3,09 – 2,94 (m, 2H), 2,52 (s, 6H).
366a		

Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
367		LCMS m/z [M+1]: 629,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,84 – 6,68 (m, 2H), 6,60 – 6,51 (m, 1H), 6,21 – 6,11 (m, 1H), 5,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 20,5 Hz, 2H), 4,03 – 3,80 (m, 4H), 3,42 – 3,30 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,96 – 2,75 (m, 5H), 2,46 (s, 2H), 2,39 – 2,29 (m, 3H), 2,10 – 2,00 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 2H).
367a		
368		LCMS m/z [M+1]: 565,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,71-6,96 (m, 3H), 6,20-6,38 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 1,6, 10,4 Hz, 1H), 5,46-5,76 (m, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22-4,32 (m, 1H), 4,17-3,97 (m, 3H), 3,37-3,44 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35-1,52 (m, 3H).

Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
368a		
369		LCMS m/z [M+1]: 562,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 5,5 Hz, 2H), 6,82 – 6,67 (m, 2H), 6,60 – 6,51 (m, 1H), 6,15 (dd, J = 17,0, 6,4 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 4,70 (d, J = 21,6 Hz, 2H), 4,48 (s, 2H), 3,99 – 3,80 (m, 4H), 3,40 – 3,28 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 2,95 – 2,83 (m, 2H).
369a		
370		LCMS m/z [M+1]: 593,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,80-6,87 (m, 2H), 6,64-6,69 (m, 1H), 6,20-6,38 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,40-5,73 (m, 1H), 4,06-4,16 (m, 1H), 3,93-4,03 (m, 3H), 3,71 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 3,45 (s, 3H), 3,39 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,01 (s,

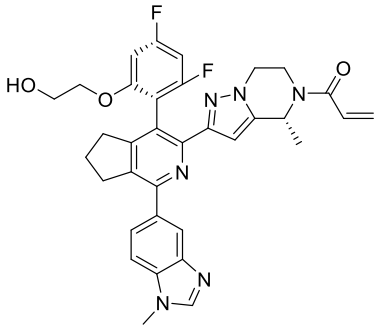
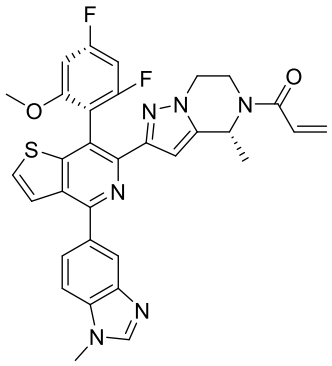
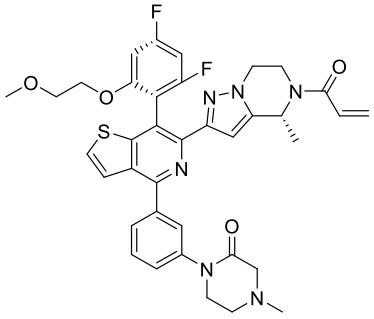
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
		3H), 2,87 (t, J = 6,6 Hz, 2H), 1,35-1,52 (m, 3H).
370a		
371		LCMS m/z [M+1]: 604,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 18,0, 9,0 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,39 – 6,25 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,55 (m, 1H), 4,43 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 4,32 – 4,11 (m, 4H), 4,08 – 3,97 (m, 5H), 3,77 (s, 1H), 3,42 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,46 (d, J = 22,6 Hz, 3H).
371a		

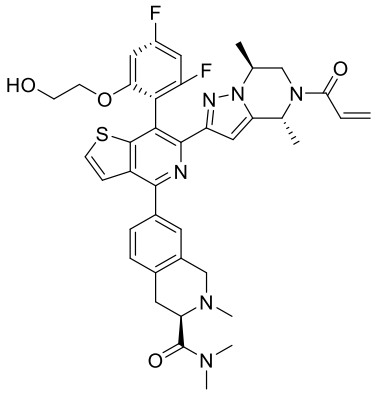
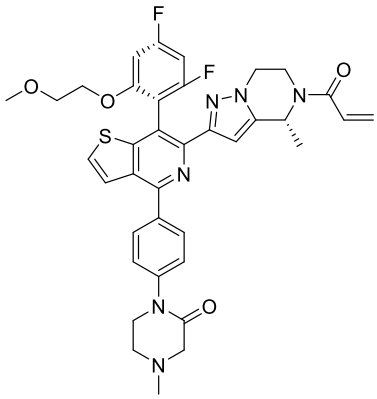
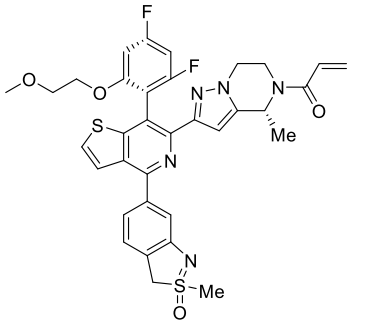
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos
372		LCMS m/z [M+1]: 618,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 16,4, 10,7 Hz, 2H), 6,60 – 6,55 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,46 – 5,23 (m, 1H), 4,35 – 4,19 (m, 1H), 4,06 – 3,76 (m, 6H), 3,35 – 3,27 (m, 3H), 3,06 – 2,98 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,64 (dt, J = 15,7, 6,8 Hz, 3H), 2,34 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 2,10 – 2,02 (m, 1H), 1,40 (s, 3H).
372a		

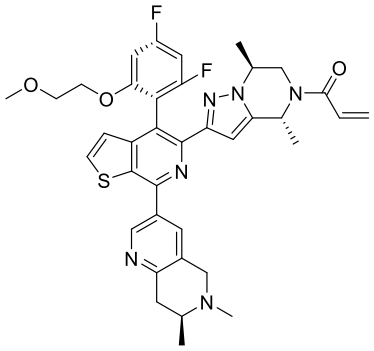
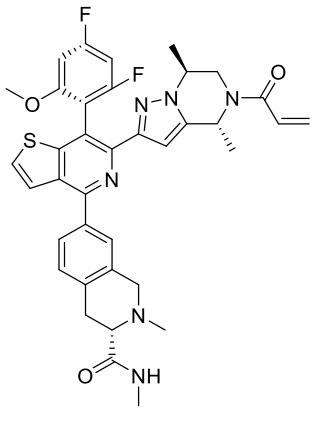
[000780] La Tabla 2 incluye compuestos adicionales seleccionados de la presente divulgación.

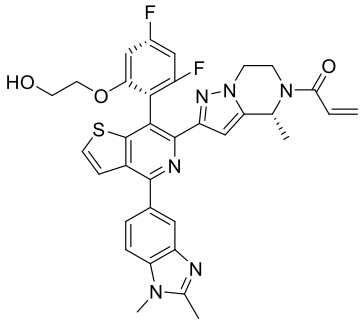
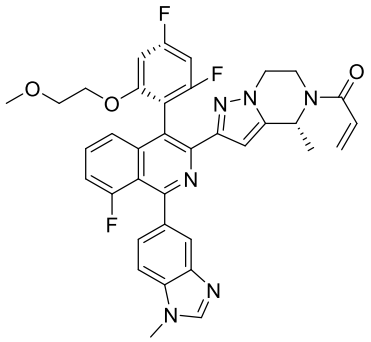
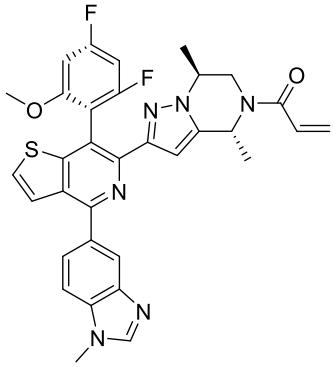
Tabla 2. Compuestos seleccionados de la presente divulgación.

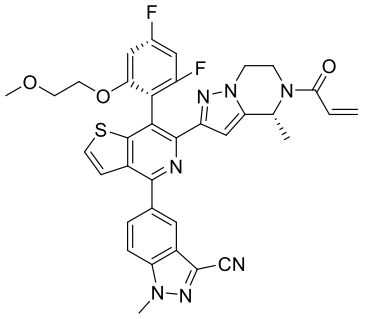
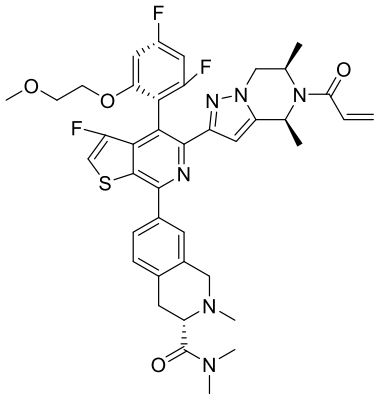
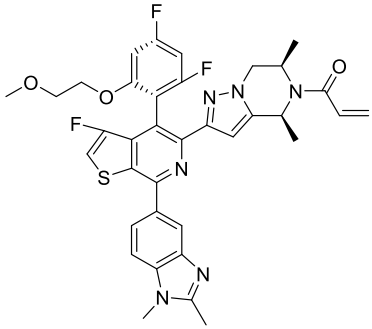
Comp. N.º	Estructura	Datos analíticos

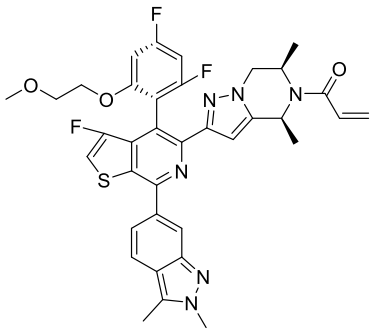
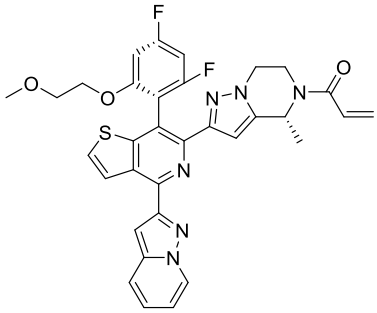
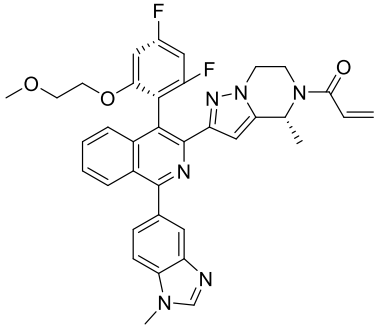
373		LCMS m/z [M+1]: 611,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,12 (d, J = 0,8 Hz, 2H), 7,00 – 6,67 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,40 (m, 1H), 4,55 – 4,24 (m, 2H), 4,24 – 3,97 (m, 6H), 3,85 – 3,58 (m, 3H), 3,32 – 3,23 (m, 2H), 3,19 – 3,05 (m, 1H), 3,01 – 2,86 (m, 1H), 2,34 – 2,18 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 3H).
374		LCMS m/z [M+1]: 597,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 2H), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 16,6, 5,6 Hz, 2H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,36 – 6,17 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,76 – 5,46 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 1H), 4,56 – 4,06 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,85 – 3,64 (m, 4H), 1,46 (s, 3H).
375		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 – 7,96 (m, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 13,3, 6,7 Hz, 2H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,7 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71-5,48 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 7H), 3,80 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,53 - 1,32 (m, 3H).

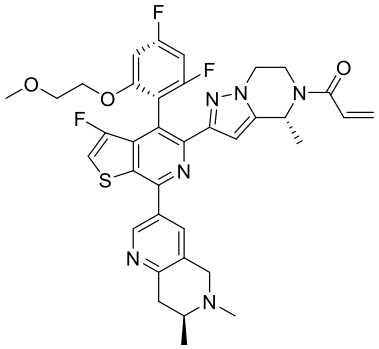
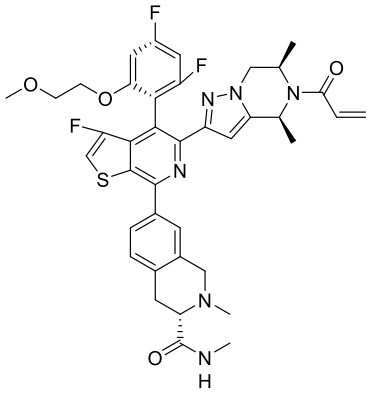
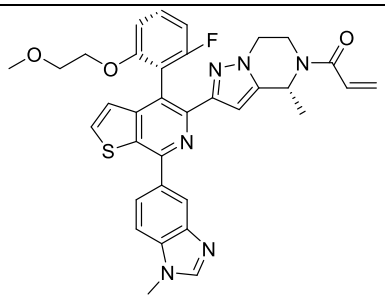
376		LCMS m/z [M+1]: 727,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 23,9, 13,1 Hz, 2H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 87,5 Hz, 1H), 4,92 (dd, J =10,6, 5,4 Hz, 2H), 4,77 (d, J=15,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J=15,4 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,24 (d, J=15,0 Hz, 1H), 4,05 (t, J=4,7 Hz, 2H), 3,83 (d, J=29,7 Hz, 1H), 3,66 – 3,52 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (s, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,27 (d, J=6,3 Hz, 3H).
377		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 -5,45 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,17 – 3,98 (m, 7H), 3,86 – 3,69 (m, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,05 (s, 3H), 1,53 - 1,32 (m, 3H).
378		LCMS m/z [M+1]: 676,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,97 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 7,76 (m, 2H), 6,38 - 6,21 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H), 5,19 - 5,07 (m,

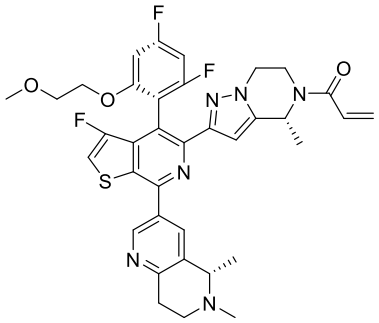
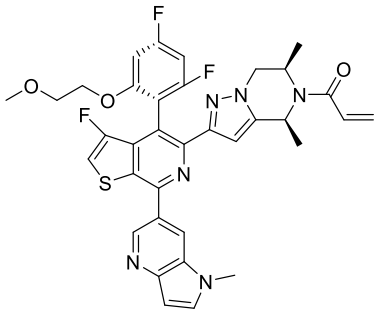
		1H), 4,77 - 4,68 (m, 1H), 4,36 - 4,25 (m, 1H), 4,22 - 3,96 (m, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 1H).
379		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,80 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 5,75 - 5,62 (m, 1H), 4,78 - 4,60 (m, 2H), 4,47 - 4,39 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,92 - 3,77 (m, 1H), 3,57 - 3,45 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,27 - 3,18 (m, 2H), 3,14 - 3,06 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,66 - 1,53 (m, 3H), 1,49 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,28 (m 3H).
380		LCMS m/z [M+1]: 683,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,73 – 7,66 (m, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,87 (t, J = 9,8 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 88,9 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,86 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,60 – 3,44 (m, 2H), 3,10 (d, J = 14,4 Hz, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).

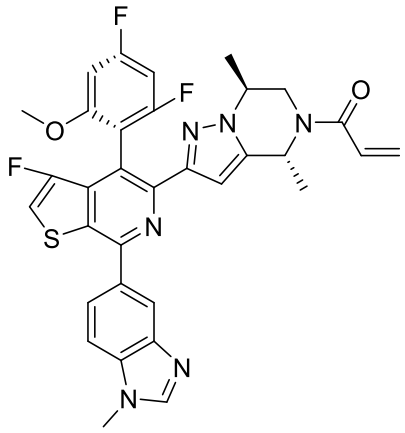
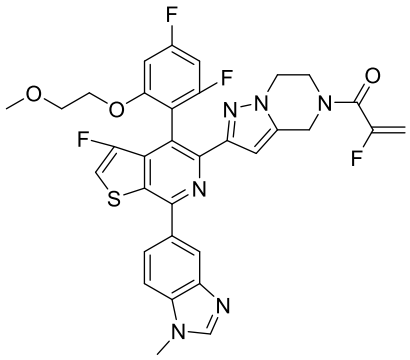
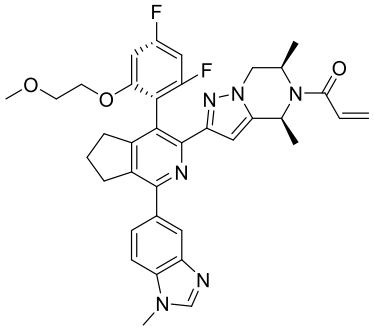
381		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (s, 1H), 7,90 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,74 – 7,63 (m, 3H), 6,84 (m, J = 16,1, 10,7 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 82,0 Hz, 1H), 4,33 (d, J = 35,0 Hz, 1H), 4,17 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,58 (m, J = 17,3, 6,2 Hz, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).
382		LCMS m/z [M+1]: 653,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,05 (d, J =8,8 Hz, 1H), 8,01 - 7,95 (m, 1H), 7,80 - 7,71 (m, 1H), 7,47 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,39 - 7,30 (m, 1H), 6,94 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,71 (m, 2H), 6,37 - 6,23 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,71 - 5,44 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,21 - 4,18 (m, 1H), 4,15 – 4,03 (m, 3H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,53 - 1,36 (m, 3H).
383		LCMS m/z [M+1]: 611,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,69 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,86 (d, J = 11,7 Hz, 1H), 5,75 (s, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,32 – 3,79 (m, 5H), 3,74 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).

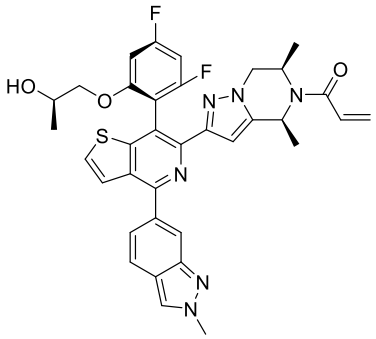
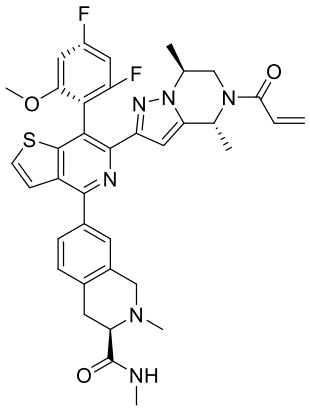
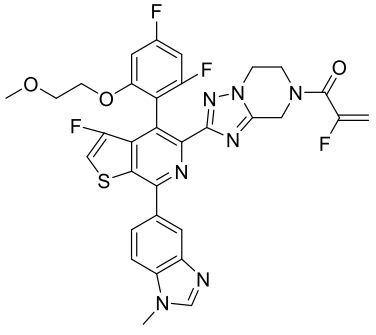
384		LCMS m/z [M+1]: 666,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,22 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 – 6,81 (m, 2H), 6,75 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 83,4 Hz, 1H), 4,67 – 4,21 (m, 5H), 4,20 – 3,61 (m, 4H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).
385		LCMS m/z [M+1]: 759,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 6,88 - 6,73 (m, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,37 - 6,18 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,51-5,33 (m, 1H), 4,94 - 4,88 (m, 1H), 4,79 - 4,73 (m, 3H), 4,68 - 4,52 (m, 1H), 4,26 - 4,12 (m, 2H), 4,11 - 4,02 (m, 1H), 4,00 - 3,88 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 17,8 Hz, 5,2 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (d, J = 1,2 Hz, 6H), 3,08 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
386		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,72 (m, 2H), 6,66 – 6,59 (m, 1H), 6,34 –6,18 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,52 – 5,40 (m, 1H), 4,20 - 4,03 (m, 3H), 3,98 –3,91 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,8 Hz,

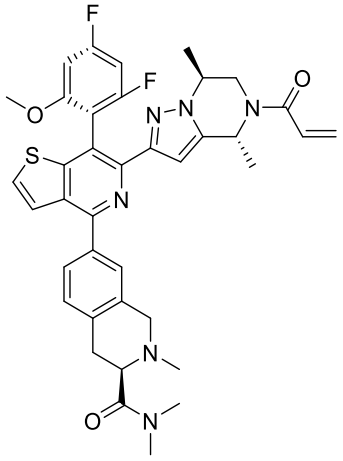
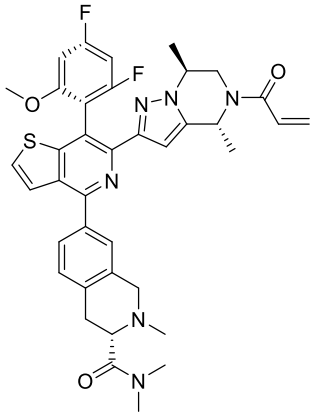
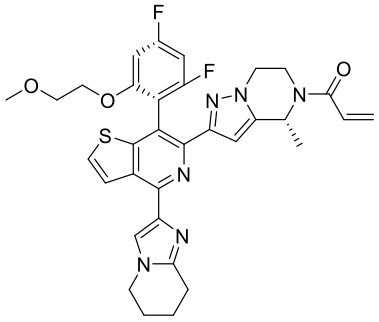
		3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
387		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,95 – 7,90 (m, 1H), 7,82 – 7,75 (m, 1H), 7,71 – 7,67 (m, 1H), 6,88 – 6,76 (m, 2H), 6,71 – 6,63 (m, 1H), 6,34 – 6,20 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,52 – 5,41 (m, 1H), 4,25 – 4,13 (m, 5H), 4,12 – 4,05 (m, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
388		LCMS m/z [M+1]: 627,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (dd, J = 12,2, 6,3 Hz, 2H), 7,73 (dd, J = 19,9, 12,2 Hz, 2H), 7,54 (s, 1H), 7,26 (dd, J = 8,3, 7,3 Hz, 1H), 6,95 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 2H), 5,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 82,2 Hz, 1H), 4,74 – 4,13 (m, 2H), 4,12 – 3,51 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 – 2,95 (m, 3H), 1,45 (dd, J = 34,3, 12,8 Hz, 3H).
389		LCMS m/z [M+1]: 635,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (s, 1H), 8,16 - 8,09 (m, 2H), 7,88 (s, 2H), 7,77 - 7,70 (m, 1H), 7,66 - 7,56 (m, 2H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,1, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,43 (m, 1H), 4,25 - 4,17 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,12 - 3,98 (m, 6H), 3,39 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 2,98 (s, 3H), 1,51 -

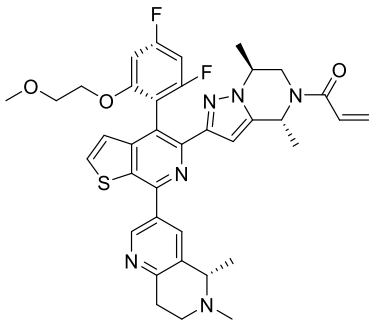
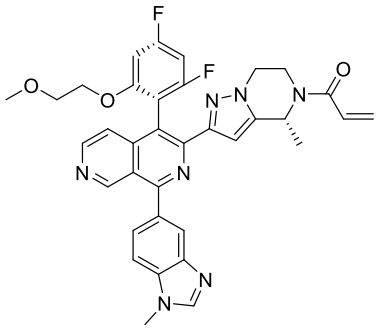
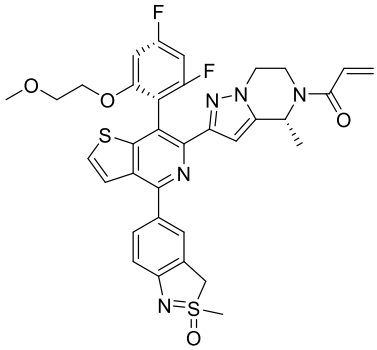
		1,35 (m, 3H), 1,34-1,22 (m, 2H).
390		LCMS m/z [M+1]: 689,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 6,82 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 6,3 (d, J = 16 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,69 - 5,45 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,22 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,17-4,02 (m, 4H), 3,81-3,72 (m, 1H), 3,59-3,44 (m, 3H), 3,29-3,22 (m, 2H), 3,20-3,01(m, 6H), 1,58 (d, J = 4,4 Hz, 3H), 1,53-1,35 (m, 3H).
391		LCMS m/z [M+1]: 745,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 - 7,52 (m, 2H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 6,64 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,16 - 6,06 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 4,82 - 4,73 (m, 3H), 4,64 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,36 - 4,03 (m, 4H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 4H), 3,10 - 3,07 (m, 6H), 2,90 - 2,87 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
392		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 15,1, 8,3 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 6,27 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 –

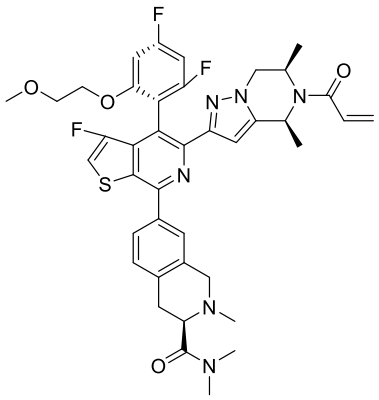
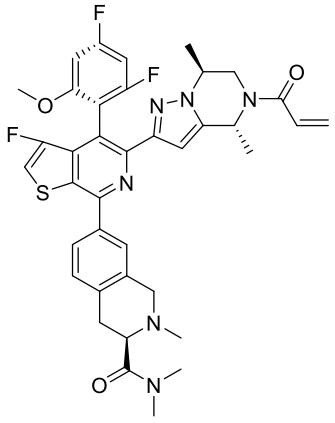
		5,42 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 12,4, 2,9 Hz, 1H), 4,13 – 3,94 (m, 7H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 3H).
393		LCMS m/z [M+1]: 689,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 - 6,81 (m, 2H), 6,64 - 6,61 (m, 1H), 6,30 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,65 – 5,45 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 12,8, 2,8 Hz, 1H), 4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,95 (s, 1H), 3,73 (s, 2H), 3,46 – 3,42 (m, 4H), 3,32 (s, 2H), 3,12 (s, 2H), 3,09 (s, 2H), 1,85 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 3H).
394		LCMS m/z [M+1]: 673,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 8,23 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,80 (m, 2H), 6,72 - 6,67 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,27 - 4,18 (m, 5H), 4,13-4,09 (m, 1H), 4,08-3,93 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

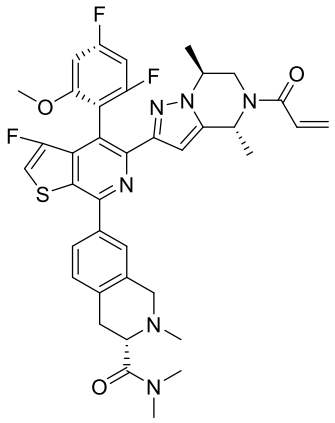
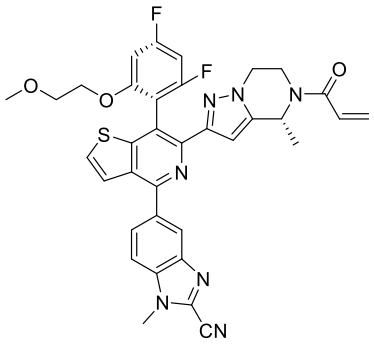
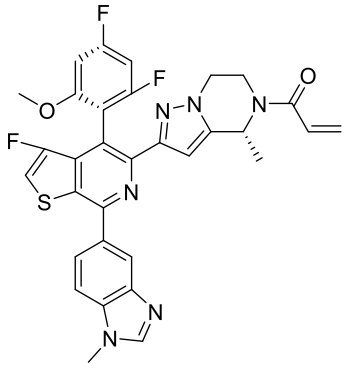
395		LCMS m/z [M+1]: 629,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,74 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,37- 6,28 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,48 - 4,39 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,34 - 1,24 (m, 3H).
396		LCMS m/z [M+1]: 663,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 8,13 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,65 - 6,58 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,40 - 5,31 (m, 1H), 5,29 - 5,26 (m, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 2H), 4,12 - 4,04 (m, 3H), 4,03 - 3,97 (m, 4H), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).
397		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,95 - 7,91 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,71 (m, 2H), 6,64 - 6,56 (m, 1H), 6,37 - 6,18 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,51 - 5,37 (m, 1H), 4,18 - 4,04 (m, 3H), 3,99 - 3,89 (m, 4H), 3,54 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,26 - 3,20 (m, 5H), 2,92 - 2,69 (m, 2H), 2,18 - 2,06 (m, 2H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,5 Hz, 3H).

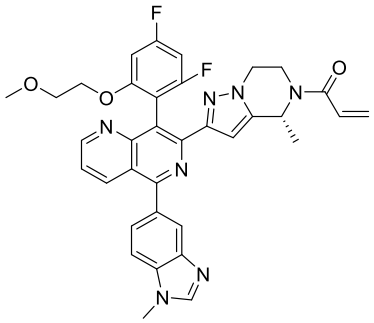
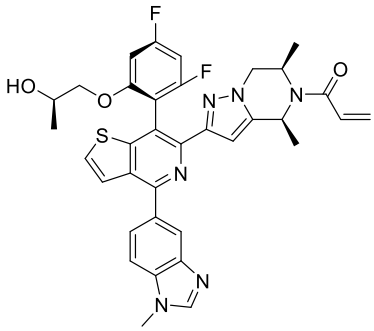
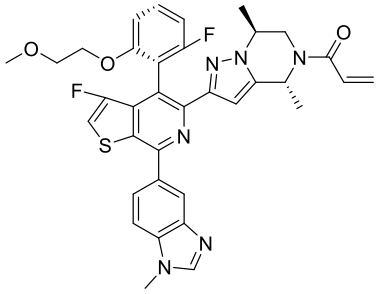
398		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,11 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,87 – 6,78 (m, 2H), 6,35 – 6,16 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 4,34 (s, 3H), 4,30 – 4,17 (m, 2H), 3,94 – 3,78 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 8,1 Hz, 3H).
399		LCMS m/z [M+1]: 683,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 – 7,88 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,95 – 6,85 (m, 2H), 6,73 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 86,6 Hz, 1H), 4,81 (d, J = 15,8 Hz, 3H), 4,66 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,90 (s, 1H), 3,74 (s, 1H), 3,58 – 3,46 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
400		LCMS m/z [M+1]: 644,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,64 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,69 (m, 1H), 6,64 - 6,56 (m, 1H), 5,47 - 5,29 (m, 2H), 4,92 (s, 2H), 4,22 - 4,10 (m, 4H), 4,07 (s, 3H), 4,04 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 3,99 - 3,93 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H).

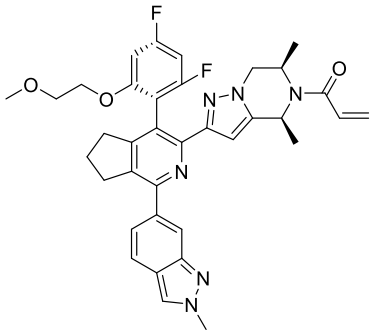
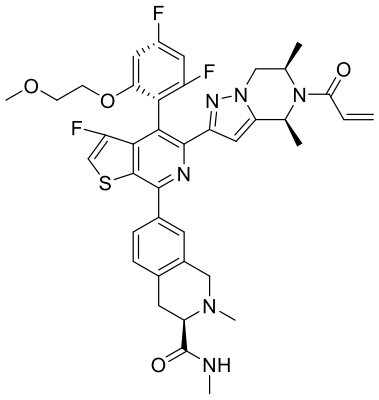
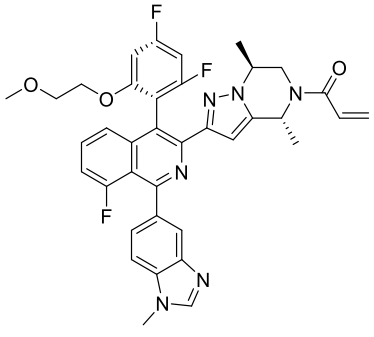
401		LCMS m/z [M+1]: 697,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 10,6 Hz, 2H), 6,74 – 6,65 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,87 (m, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,66 (d, J = 76,6 Hz, 1H), 4,94 (m, J = 10,6, 5,4 Hz, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,24 (t, J = 34,0 Hz, 1H), 3,74 (s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 2,68 (s, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
402		LCMS m/z [M+1]: 697,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,74 – 7,69 (m, 2H), 7,67 – 7,62 (m, 1H)., 7,38 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,73 – 6,58 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 86,0 Hz, 1H), 4,49 – 4,12 (m, 3H), 4,07 – 3,79 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,31 – 3,19 (m, 4H), 3,13 – 2,98 (m, 4H), 2,52 (s, 3H), 1,46 (d, J = 9,3 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
403		LCMS m/z [M+1]: 631,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,03 – 7,91 (m, 2H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 9,1 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,78 (s, 1H), 5,58 (d, J = 79,2 Hz, 1H), 4,59 – 4,17 (m, 5H), 4,14 – 4,04 (m, 2H), 3,84 (s, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 2H), 3,24 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,00 (s,

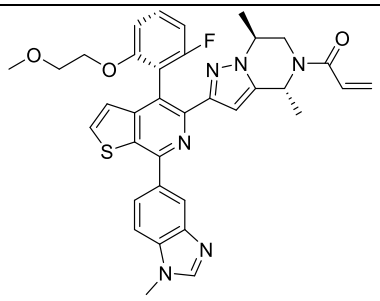
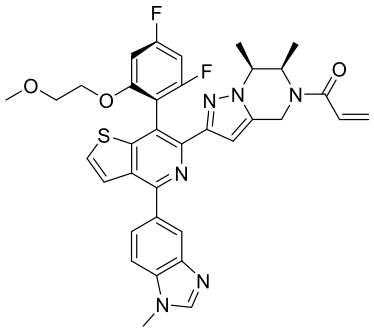
		3H), 2,27 – 2,09 (m, 4H), 1,43 (s, 3H).
404		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,00 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,37 - 6,29 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 5,73 - 5,47 (m, 1H), 4,80 - 4,60(m, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,37 - 4,18 (m, 1H), 4,15 – 4,07 (m, 1H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,93 - 3,83 (m, 1H), 3,75 - 3,69 (m, 1H), 3,49 – 3,39 (m, 4H), 3,17 - 3,07 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,96 - 1,75 (m, 3H), 1,50 - 1,37 (m, 3H), 1,35 - 1,26 (m, 3H).
405		LCMS m/z [M+1]: 636,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (d, J = 11,8 Hz, 2H), 8,66 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,23 – 8,12 (m, 2H), 7,61 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,72 (m, 2H), 6,28 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,22 – 3,97 (m, 4H), 3,39 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 3H).
406		LCMS m/z [M+1]: 676,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,97(s, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,16(d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,01(d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,92- 7,76 (m, 2H), 6,38 - 6,21 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H),

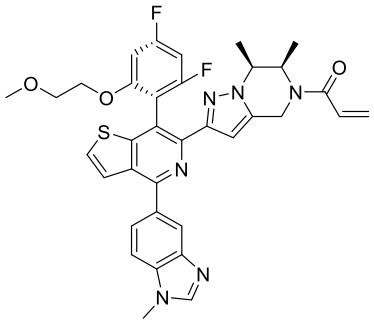
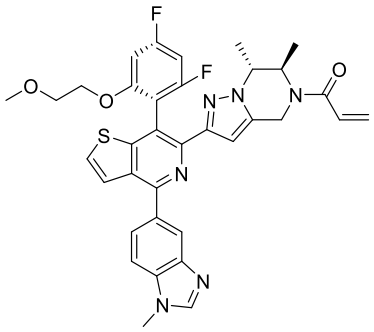
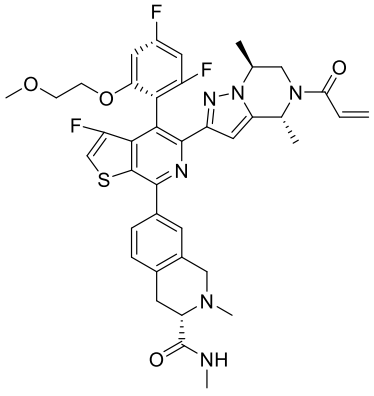
		5,19 - 5,10 (m, 1H), 4,81 - 4,71 (m, 1H), 4,41 - 4,32 (m, 1H), 4,28 - 4,03 (m, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,48 - 3,40 (m, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 1H)
407		LCMS m/z [M+1]: 759,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,57 - 7,55 (m, 2H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,25 - 4,05 (m, 3H), 3,96 - 3,91 (m, 1H), 3,60 (dd, J = 17,6, 5,2 Hz, 1H), 3,48-3,42 (m, 2H), 3,34 (s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,10 (s, 5H), 3,09 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
408		LCMS m/z [M+1]: 715,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,61- 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,13 - 6,05 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,49 (m, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,05 - 3,91 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,30 - 1,22 (m, 3H).

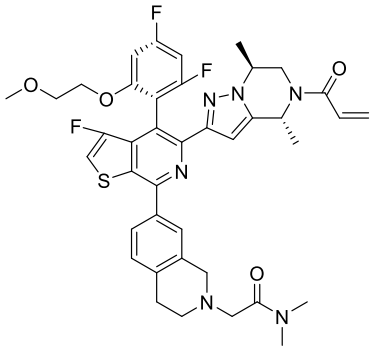
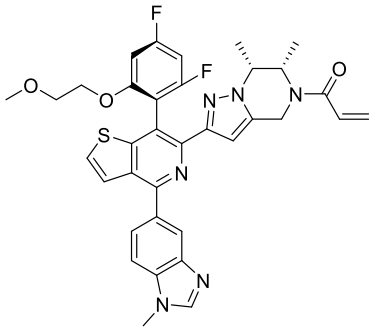
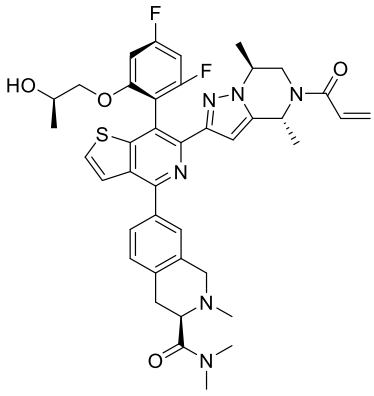
409		LCMS m/z [M+1]: 715,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 - 7,89 (m, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 1H), 6,76 - 6,70 (m, 1H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,13 - 6,05 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,49 (m, 1H), 4,63 - 4,51 (m, 1H), 4,45 - 4,36 (m, 1H), 4,21 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,05 – 3,91 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,25 (s, 3H), 3,24 - 3,18 (m, 1H), 3,14 - 3,05 (m, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,52 (s, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,30 - 1,22 (m, 3H).
410		LCMS m/z [M+1]: 666,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,21 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,8, 10,6 Hz, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,36 – 6,17 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 80,3 Hz, 1H), 4,60 – 3,59 (m, 9H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).
411		LCMS m/z [M+1]: 615,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,58 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,8 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,73 (m, 2H), 6,71 - 6,52 (m, 1H), 6,38 - 6,20 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,74 - 5,25 (m, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,70 (s, 3H), 1,54 - 1,34 (m, 3H).

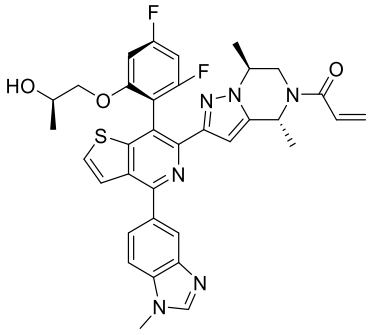
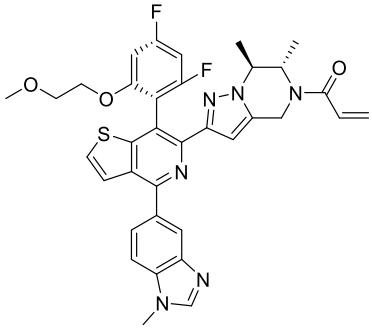
412		LCMS m/z [M+1]: 636,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 9,03 (dd, J = 4,2, 1,6 Hz, 1H), 8,51 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,16 – 8,07 (m, 2H), 7,65 (dd, J = 8,4, 4,2 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,74 – 6,66 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,09 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,29 – 4,20 (m, 4H), 4,14 – 3,89 (m, 3H), 3,38 – 3,34 (m, 2H), 3,02 – 2,98 (m, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 3H).
413		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,37 – 6,18 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,53 – 5,43 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,18 – 4,09 (m, 2H), 3,90 – 3,77 (m, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
414		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,46-7,40 (m, 1H), 6,95 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 6,89-6,75 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,8, 1,8 Hz,), 5,73 - 5,35 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,13-4,01 (m, 3H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,43-1,29 (m, 6H).

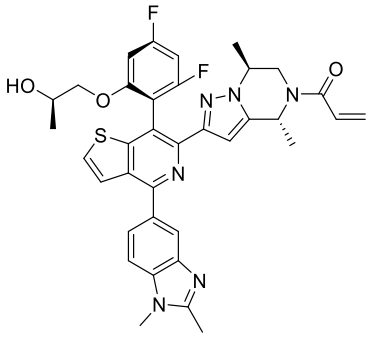
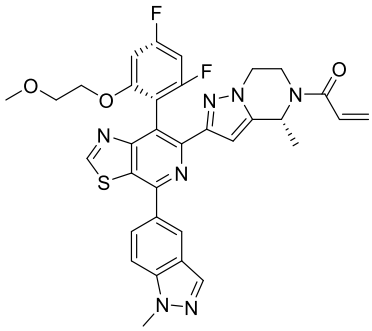
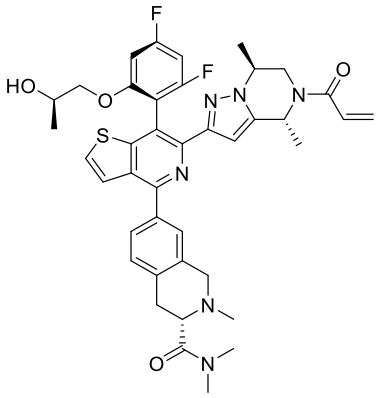
415		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 - 8,13 (m, 1H), 8,03 - 7,98 (m, 1H), 7,49 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,90 (m, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 2H), 6,27 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 12,1, 1,5 Hz, 1H), 5,52 - 5,39 (m, 1H), 4,36 - 4,15 (m, 6H), 4,04 - 3,95 (m, 1H), 3,58 - 3,53 (m, 2H), 3,42 - 3,32 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18 - 2,98 (m, 2H), 2,35 - 2,22 (m, 2H), 1,47 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
416		LCMS m/z [M+1]: 745,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (dd, J = 7,9, 1,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,60 – 7,51 (m, 2H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 6,64 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,35 - 6,18 (m, 1H), 6,16 - 6,07 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,48 - 5,39 (m, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 3H), 4,67 - 4,57 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,19 – 4,04 (m, 3H), 3,98 - 3,90 (dt, J = 10,9, 4,3 Hz, 1H), 3,56 – 3,41 (m, 4H), 3,14 - 3,02 (m, 6H), 2,89 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
417		LCMS m/z [M+1]: 667,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,74 - 7,71 (m, 1H), 7,46 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,35 – 7,30 (m, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,71 – 6,69 (m, 1H), 6,34 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 2,8, 2,0 Hz, 1H), 5,69 – 5,43

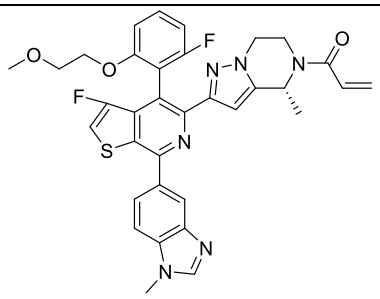
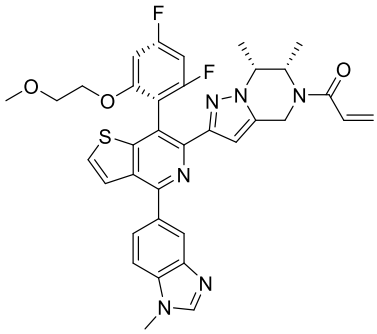
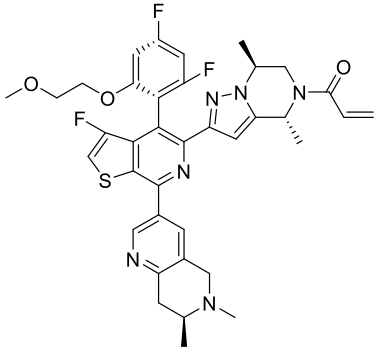
		(m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,17 – 4,03 (m, 2H), 3,43 – 3,40 (m, 2H), 3,02 (s, 3H), 1,40 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).
418		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 15,1, 8,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 17,7, 9,5 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,75 -5,46 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,87 (s, 1H), 3,52 – 3,38 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 1,53 - 1,28 (m, 3H).
419		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 – 8,22 (m, 2H), 8,02 – 7,96 (m, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,82 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,29 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,16 (t, J = 37,4 Hz, 1H), 4,67 (d, J = 63,1 Hz, 1H), 4,52 – 4,17 (m, 2H), 4,11 – 3,96 (m, 4H), 3,95 – 3,88 (m, 1H), 3,45 – 3,37 (m, 2H), 3,03 (s, 3H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 10,5 Hz, 3H).

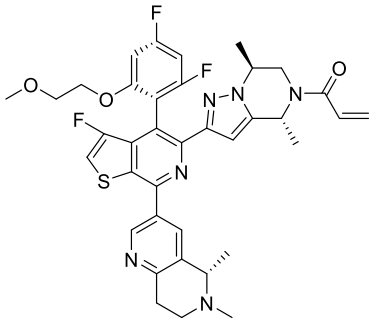
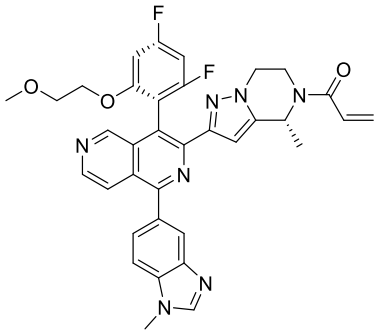
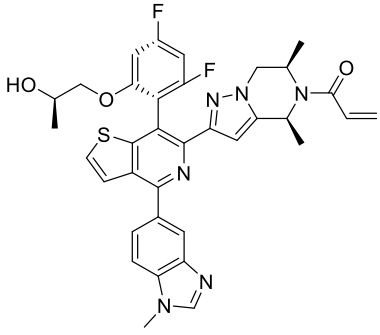
420		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 3,6 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,58 (dd, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,54 (s, 1H), 6,16 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 5,69 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,00 (d, J = 55,7 Hz, 1H), 4,55 (d, J = 55,8 Hz, 1H), 4,40 – 4,06 (m, 2H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,81 (m, 4H), 3,32 (dd, J = 10,6, 5,8 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H), 1,25 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,90 (d, J = 20,2 Hz, 3H).
421		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 – 8,22 (m, 2H), 8,03 – 7,96 (m, 1H), 7,82 – 7,66 (m, 3H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,70 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,25(m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,39 – 4,98 (m, 2H), 4,72 – 4,55 (d, J = 26,2 Hz, 1H), 4,31 – 4,24 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 4H), 3,47 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,35 – 1,28 (m, 3H), 1,26 – 1,14 (m, 3H).
422		LCMS m/z [M+1]: 745,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,55-7,53 (m, 2H), 6,89-6,78 (m, 2H), 6,62 – 6,57 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,35 (m, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,60 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,12 - 3,99 (m, 2H), 3,5-3,43

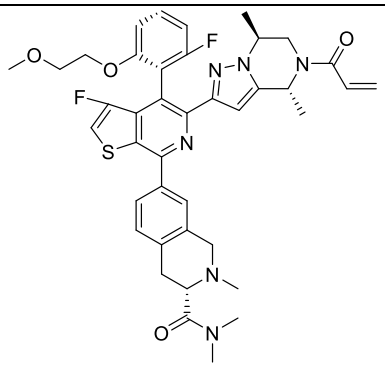
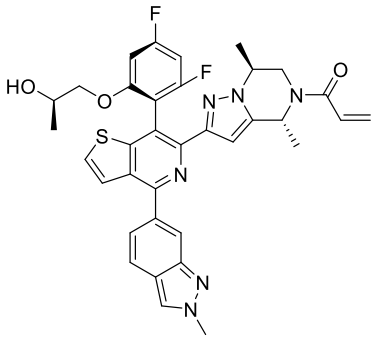
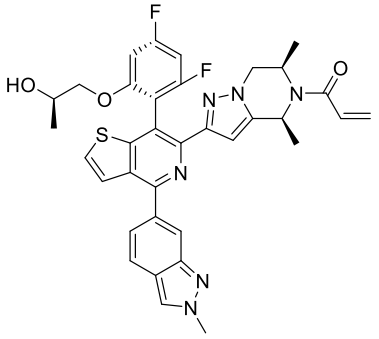
		(m, 4H), 3,07 (s, 6H), 2,89 (s, 3H), 1,58 - 1,20 (m, 6H).
423		LCMS m/z [M+1]: 759,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (dd, J = 8,0, 1,6 Hz, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 – 7,53 (m, 2H), 6,94 - 6,75 (m, 2H), 6,63 - 6,54 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,43 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,44 (s, 3H), 4,18 - 3,96 (m, 2H), 3,90 - 3,62 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,44 - 3,35 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 1,54 - 1,36 (m, 3H), 1,35 - 1,23 (m, 3H).
424		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (q, J = 5,5 Hz, 2H), 6,87 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 6,73 – 6,64 (m, 2H), 6,29 (dd, J = 16,7, 1,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,22 (d, J = 18,8 Hz, 1H), 4,78 – 4,57 (m, 1H), 4,25 – 4,46 (m, 2H), 4,15 – 3,98 (m, 5H), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,04 (s, 3H), 1,38 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,05 (s, 3H).
425		LCMS m/z [M+1]: 741,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,88 – 7,82 (m, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 13,5 Hz, 2H), 6,81 – 6,74 (m, 1H), 6,35 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 91,1 Hz, 1H), 4,94 (dd, J = 10,5, 5,4 Hz, 1H),

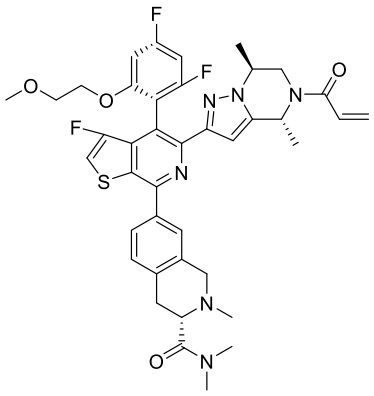
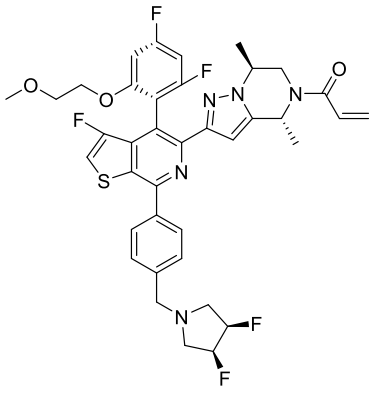
		4,80 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,85 (dd, J = 9,4, 5,6 Hz, 1H), 3,75 (dd, J = 11,5, 5,3 Hz, 1H), 3,70 – 3,58 (m, 2H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
426		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 2H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 12,4, 5,6 Hz, 2H), 6,88 (s, 1H), 6,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 6,37 – 6,32 (m, 2H), 5,86 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,77 – 5,54 (m, 1H), 4,86 – 4,83 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,90 – 3,72 (m, 3H), 3,68 – 3,60 (m, 1H), 1,47 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
427		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,69 (m, 3H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,70 (m, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,37 – 6,28 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,23 (dd, J = 50,3, 16,9 Hz, 2H), 4,65 (d, J = 27,6 Hz, 1H), 4,31 – 4,26 (m, 1H), 4,11 (dt, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 4H), 3,47 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 1,20 (d, J = 14,7 Hz, 3H).

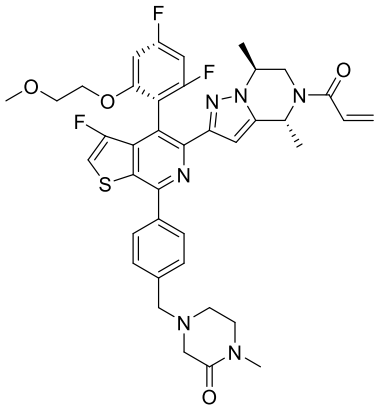
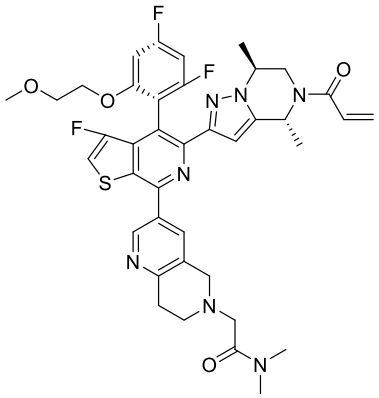
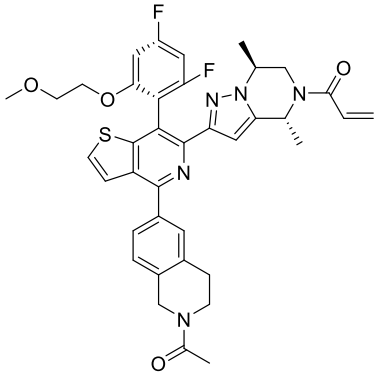
428		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,73 – 7,61 (m, 3H), 6,88 (s, 1H), 6,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,75 – 6,67 (m, 1H), 6,39 – 6,26 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 92,3 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,21 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 3,87 (d, J = 1,3 Hz, 3H), 3,83 – 3,67 (m, 3H), 3,61 (s, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,25 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
429		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,57 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,91 – 6,65 (m, 3H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,27 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,20 – 4,03 (m, 5H), 4,02 – 3,93 (m, 1H), 3,42 – 3,38 (m, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 3H).
430		LCMS m/z [M+1]: 741,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,74 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,71- 7,67 (m, 2H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,79 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,75- 6,65 (m, 1H), 6,38- 6,24 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 88,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 4,31- 4,04 (m, 2H), 3,95- 3,66 (m, 5H), 3,60 (s, 1H), 3,27- 3,19 (m, 4H), 3,06- 2,97 (m, 4H), 2,44 (s, 3H), 1,52- 1,40 (m, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,85

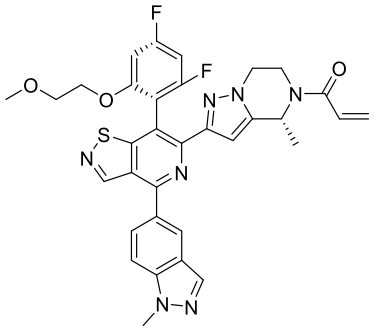
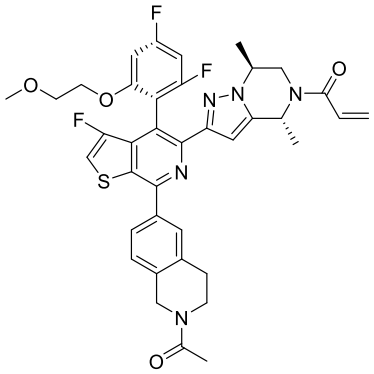
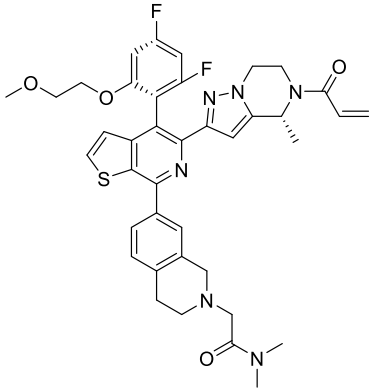
		(d, J = 6,3 Hz, 3H).
431		LCMS m/z [M+1]: 641,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,49 - 7,41 (m, 1H), 6,99 - 6,90 (m, 1H), 6,88 - 6,74 (m, 2H), 6,36 - 6,20 (m, 1H), 5,88 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,69 - 5,34 (m, 1H), 4,51 - 4,32 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,16 - 3,89 (m, 3H), 3,85 - 3,62 (m, 1H), 3,49 - 3,41 (m, 2H), 3,08 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,48 - 1,25 (m, 3H).
432		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (q, J = 5,6 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,65 – 6,56 (m, 2H), 6,17 (dd, J = 16,8, 1,6 Hz, 1H), 5,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,02 – 5,12 (m, 1H), 4,65 – 4,44 (m, 1H), 4,37 – 4,11 (m, 2H), 3,99 – 3,89 (m, 4H), 3,85 – 3,76 (m, 1H), 3,30 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 2,92 (s, 3H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,91 (s, 3H).
433		LCMS m/z [M+1]: 703,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,8, 2,0 Hz, 1H), 5,79 – 5,53 (m, 1H), 4,76 - 4,74 (m, 2H), 4,43 (s, 1H),

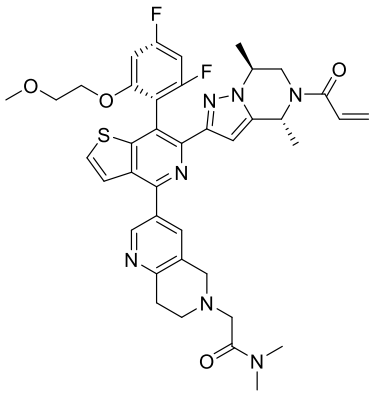
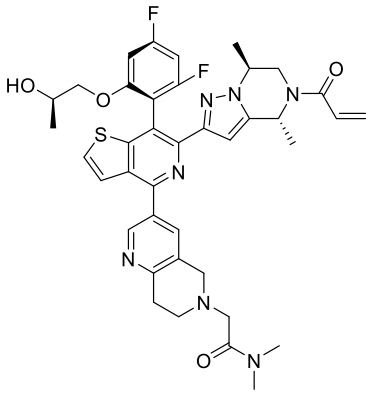
		4,11 – 4,01 (m, 3H), 3,57 – 3,44 (m, 3H), 3,27 – 3,23 (m, 1H), 3,08 (d, J = 3,6 Hz, 6H), 1,58 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,30 (s, 3H).
434		LCMS m/z [M+1]: 703,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,64 – 6,59 (m, 1H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,51 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,11 – 3,99 (m, 2H), 3,97 – 3,72 (m, 3H), 3,47 – 3,43 (m, 4H), 3,10 (d, J = 9,6 Hz, 6H), 1,85 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
435		LCMS m/z [M+1]: 636,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 9,01 (s, 1H), 8,65 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,15 (s, 2H), 8,03 (dd, J = 5,9, 0,6 Hz, 1H),7,00 - 6,92 (m, 1H), 6,89 - 6,74 (m, 2H), 6,34 - 6,16 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,45 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,22 - 4,01 (m, 4H), 3,38 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 3H).
436		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,69 (m, 3H), 6,38 - 6,15 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,57 - 5,38 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,19 - 4,10 (m, 2H), 3,80 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 3,78 -

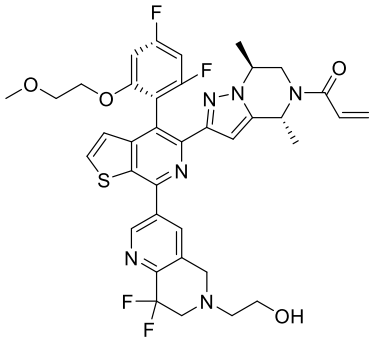
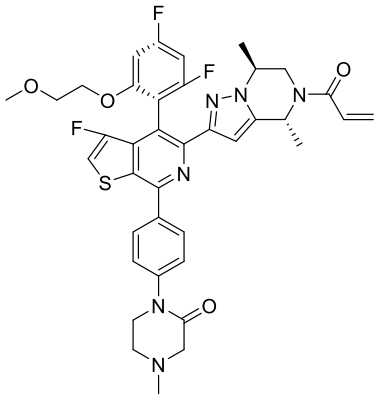
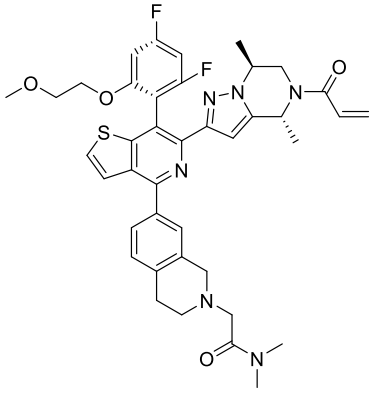
		3,70 (m, 1H),1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	
437		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 8,06 - 8,02 (m, 1H), 7,58 - 7,51 (m, 2H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 6,93 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,75 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,5, 1,8 Hz, 1H), 5,72 - 5,36 (m, 1H), 4,96 - 4,88 (m, 1H), 4,81 - 4,75 (m, 2H), 4,66 - 4,58 (m, 1H), 4,52 - 4,38 (m, 1H), 4,14 - 3,98 (m, 2H), 3,64 - 3,54 (m, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (s, 6H), 3,07 (s, 3H), 1,45 - 1,25 (m, 6H).	
438		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,89 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,68 (m, 3H), 6,23 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,75 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,65 – 5,43 (m, 1H), 4,73 – 4,62 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,85 – 3,53 (m, 4H), 1,34 (s, 3H), 1,22 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,81 (d, J = 6,2 Hz, 3H).	
439		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,88 - 6,76 (m, 2H), 6,39 - 6,19 (m,	

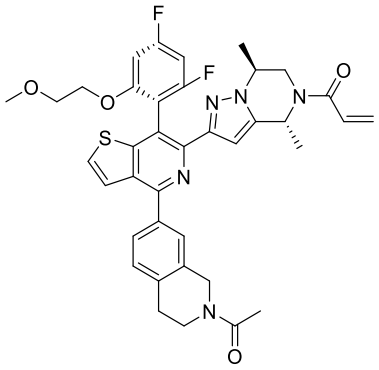
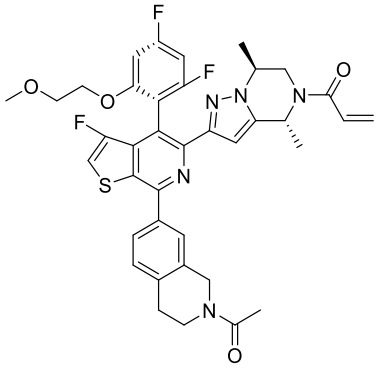
		1H), 6,15 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,60 - 5,39 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,29 - 4,21 (m, 2H), 3,94 - 3,84 (m, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
440		LCMS m/z [M+1]: 759,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57-7,54 (m, 2H), 6,89-6,79 (m, 2H), 6,61 – 6,57 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,35 (m, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,64 – 4,60 (d, J = 14,9 Hz, 2H), 4,44 - 4,40 (m, 1H), 4,13 - 4,07 (m, 1H), 4,04 - 3,98 (m, 1H), 4,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 3,61 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,57 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 4,84 Hz, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,09 - 3,07 (m, 9H), 1,42 - 1,30 (m, 6H).
441		LCMS m/z [M+1]: 738,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,78 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,77 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,57 - 5,42 (m, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 4,13 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,93 – 3,71 (m, 5H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,56 - 1,21 (m, 6H).

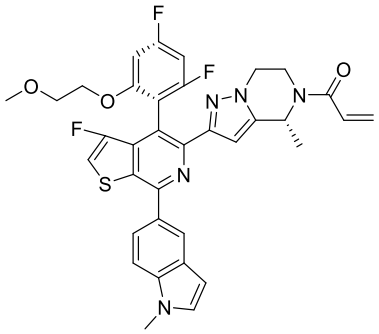
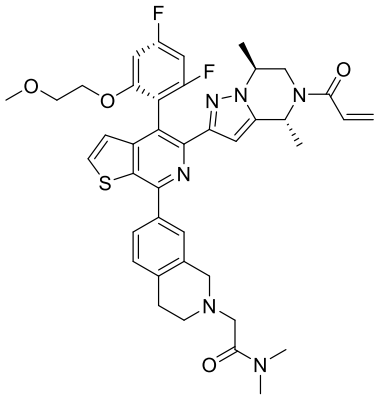
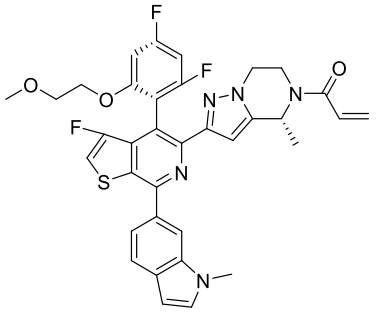
442		LCMS m/z [M+1]: 745,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 6,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,89 – 4,87 (m, 2H), 4,83 – 4,79 (m, 4H), 4,42 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 4,12 – 3,99 (m, 2H), 3,61 – 3,52 (m, 3H), 3,49 – 3,44 (m, 2H), 3,07 (s, 2H), 3,00 (s, 2H), 1,56 - 1,21 (m, 6H).
443		LCMS m/z [M+1]: 760,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,61 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,52 – 4,40 (m, 3H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,90 – 3,81 (m, 2H), 3,52 – 3,42 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 1,52 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 3H).
444		LCMS m/z [M+1]: 698,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,81 (s, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,42 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,22 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 86,8 Hz, 1H), 4,84 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,42 (dd, J = 6,2, 3,2 Hz, 1H), 4,08 (m, J = 15,4, 10,8, 4,5 Hz, 2H), 3,87 (m, J = 11,7,

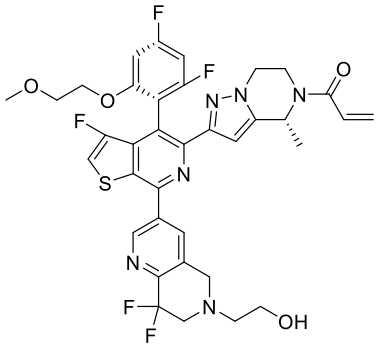
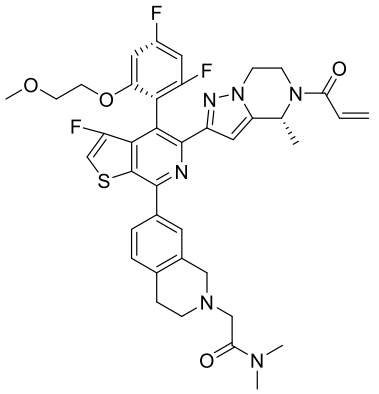
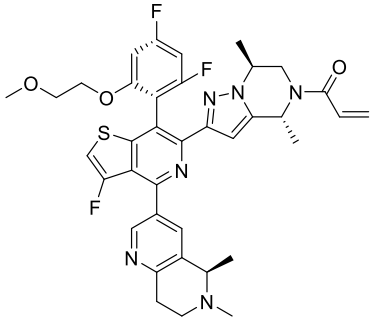
		5,9 Hz, 3H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 3H), 3,14 – 3,00 (m, 5H), 2,26 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
445		LCMS m/z [M+1]: 642,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,22 - 8,18 (m, 2H), 7,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 2H), 6,76 - 6,73 (m, 1H), 6,37 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 6,31 - 6,22 (m, 1H), 5,82 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,74 - 5,47 (m, 1H), 4,82 - 4,77 (m, 1H), 4,49 - 4,02 (m, 4H), 3,46 - 3,41 (m, 2H), 3,05 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,29 (s, 1H).
446		LCMS m/z [M+1]: 716,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 – 7,90 (m, 2H), 7,55 – 7,50 (m, 1H), 7,47 – 7,36 (m, 1H), 6,98 – 6,84 (m, 1H), 6,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,65 – 6,55 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,45 (m, 1H), 4,85 – 4,80 (m, 2H), 4,70 –4,20 (m, 2H), 4,14 – 3,98 (m, 2H), 3,95– 3,75 (m, 3H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,18 – 3,07 (m, 4H), 3,05 – 2,98 (m, 1H), 2,30 – 2,20 (m, 3H), 1,55 – 1,40 (m, 3H), 1,37 – 1,28 (m, 3H).
447		LCMS m/z [M+1]: 727,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 8,04 – 8,03 (m, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,81 (m, 2H), 6,72 – 6,67 (m, 1H), 6,28 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,69 – 5,47 (m, 1H), 4,69 (s, 2H),

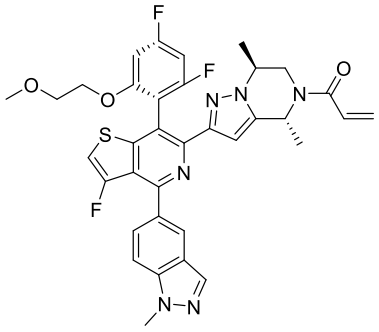
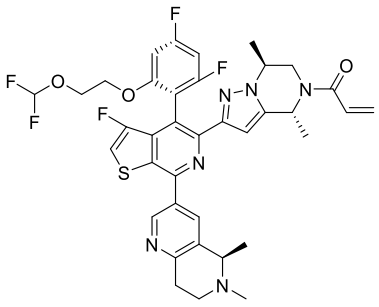
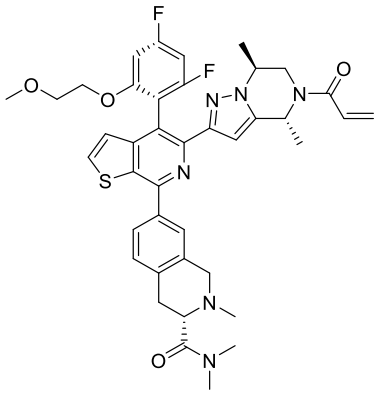
		4,44 (s, 3H), 4,25- 4,22 (m, 2H), 4,11 – 4,07 (m, 2H), 4,02 – 3,98 (m, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,43 – 3,38 (m, 6H), 3,04 (s, 6H), 1,42 – 1,39 (m, 3H).
448		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,83 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,57 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,26 – 6,11 (m, 2H), 5,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 82,5 Hz, 1H), 4,34 – 4,23 (m, 1H), 4,16 – 3,69 (m, 6H), 3,51 (s, 2H), 3,33 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,13 – 3,06 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 3,02 – 2,97 (m, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,42 – 1,30 (m, 3H), 1,21 – 1,18 (m, 3H).
449		LCMS m/z [M+1]: 742,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,75 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,41 – 6,28 (m, 2H), 5,86 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 87,7 Hz, 1H), 4,54 – 4,10 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,90 – 3,68 (m, 3H), 3,67 – 3,53 (m, 3H), 3,24 – 3,13 (m, 5H), 3,09 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 1,48 (s, 3H), 1,32 – 1,26 (m, 3H), 0,87 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

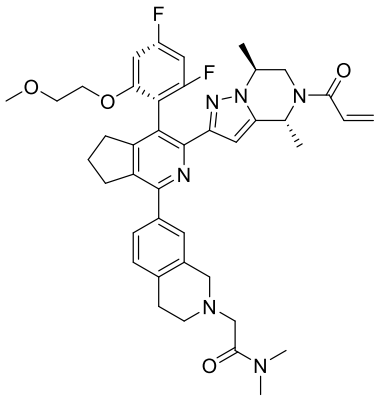
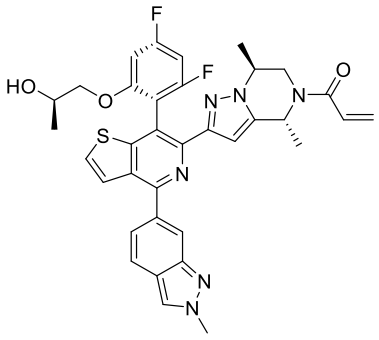
450		LCMS m/z [M+1]: 737 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,49 (d, J = 1,76 Hz, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,52 Hz, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 2H), 6,70 – 6,64 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,86 – 5,83 (m, 1H), 5,80 – 5,40 (m, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 4H), 3,42 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 3H), 1,37 – 1,25 (m, 3H).
451		LCMS m/z [M+1]: 731,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,63 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 6,63 – 6,56 (m, 1H), 6,37 - 6,26 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 – 5,80 (m, 1H), 5,72 - 5,55 (m, 1H), 4,44 - 4,38 (m, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,13 - 4,05 (m, 3H), 4,05 – 3,98 (m, 1H), 3,82 - 3,75 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,50 - 1,3 (m, 3H), 1,32 - 1,25 (m, 3H).
452		LCMS m/z [M+1]: 741,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 15,0 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,92 – 5,85 (m, 1H), 5,80 – 5,43 (m, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,27 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,16 – 4,04 (m, 2H), 3,96 – 3,72 (m, 2H), 3,47 (t, J = 4,6

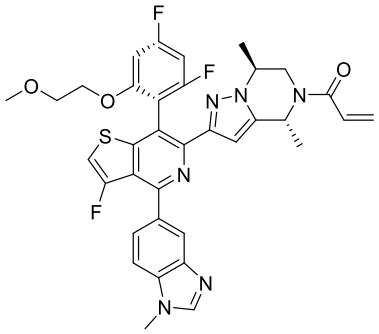
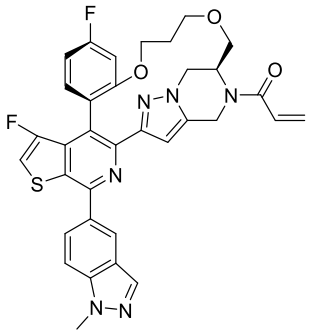
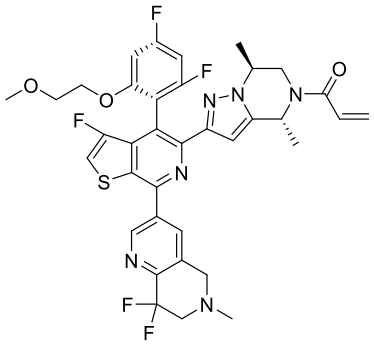
		Hz, 2H), 3,42 (s, 1H), 3,31 – 3,21 (m, 2H), 3,07 (d, J = 3,0 Hz, 8H), 1,47 (d, J = 21,0 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H).
453		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (s, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 12,0, 5,4 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,76 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 2H), 6,23 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,65 – 5,47 (m, 1H), 4,89 – 4,85 (m, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,04 – 3,91 (m, 2H), 3,81 – 3,73 (m, 3H), 3,55 – 3,34 (m, 1H), 3,29 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 2,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,90 (d, J = 3,0 Hz, 4H), 2,14 (d, J = 11,6 Hz, 3H), 1,37 (s, 3H), 1,32 (s, 3H).
454		LCMS m/z [M+1]: 716,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,65 (dd, J = 10,6, 2,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 7,6, 4,0 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,79 – 5,46 (m, 1H), 4,97 – 4,92 (m, 1H), 4,88 (s, 3H), 4,74 (s, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,27 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,15 – 3,99 (m, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 2H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 – 3,08 (m, 3H), 3,01 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 1,46 (d, J = 20,8 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).

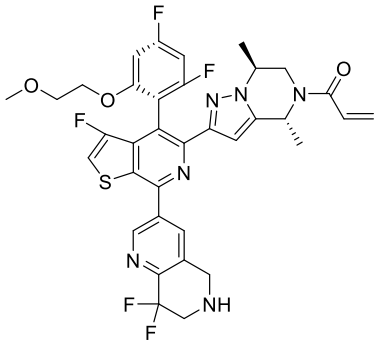
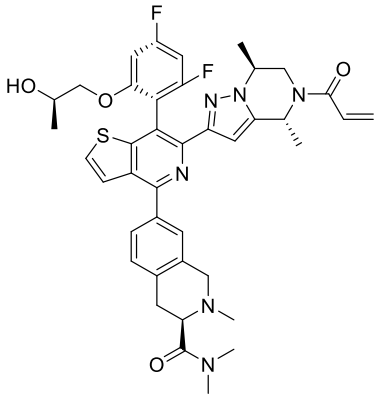
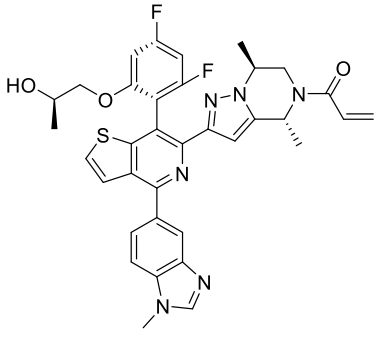
455		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,76 (m, 2H), 6,75 - 6,61 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 1H), 4,30 (dd, J = 12,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,21-3,99 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 3H).
456		LCMS m/z [M+1]: 741,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,05 – 8,00 (m, 2H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,86 (t, J = 11,3 Hz, 2H), 6,72 – 6,61 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 5,75- 5,35(m, 1H), 4,78 – 4,58 (m, 2H), 4,45 (s, 3H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 4,04 – 3,93 (m, 1H), 3,51 – 3,34 (m, 4H), 3,08 – 2,99 (m, 9H), 1,53 – 1,38 (m, 3H), 1,36 – 1,25 (m, 3H).
457		LCMS m/z [M+1]: 658,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,91 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,78 - 7,73 (m, 1H), 7,70 - 7,65 (m, 1H), 7,42 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,60 (dd, J = 3,1, 0,9 Hz, 1H), 6,33 - 6,27 (m, 1H), 5,88 – 5,81 (m, 2H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,27 - 4,22 (m, 1H),

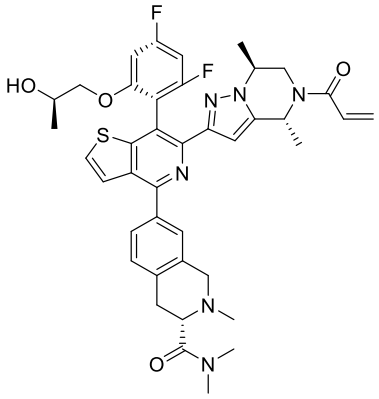
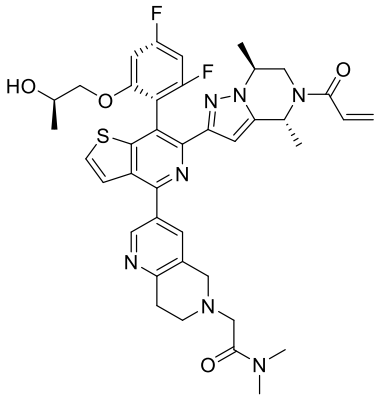
		4,17 - 4,06 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,52 - 3,41 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,45 - 1,34 (m, 3H).
458		LCMS m/z [M+1]: 741,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 6,67 – 6,60 (m, 1H), 6,34 - 6,23 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,69 - 5,53 (m, 1H), 5,01 - 4,90 (m, 3H), 4,48 - 4,37 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,24 - 4,18 (m, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 3H), 3,89 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 3,73 (t, J = 11,8 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,15 - 3,08 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 3H).
459		LCMS m/z [M+1]: 745,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 6,88 – 6,78 (m, 2H), 6,65 – 6,57 (m, 1H), 6,29 (d, J = 14,5 Hz, 1H), 6,04 - 5,98 (m, 1H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,68 - 5,60 (m, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,26 - 4,16 (m, 2H), 4,11 – 3,98 (m, 4H), 3,51 - 3,34 (m, 7H), 3,06 (d, J = 9,4 Hz, 10H), 1,47 - 1,36 (m, 3H).
460		LCMS m/z [M+1]: 703,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,40 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,74 - 6,71 (m, 1H), 6,34 - 6,25 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,8, 2,4 Hz, 1H), 5,78 - 5,54 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 1H), 4,07 - 4,02 (m, 1H), 3,92 (s, 1H), 3,75 – 3,70 (m, 1H), 3,45 - 3,42 (m, 4H), 3,11

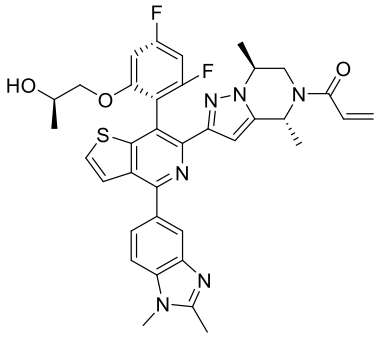
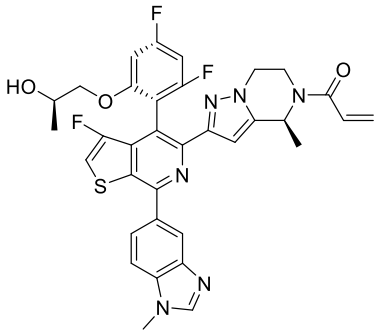
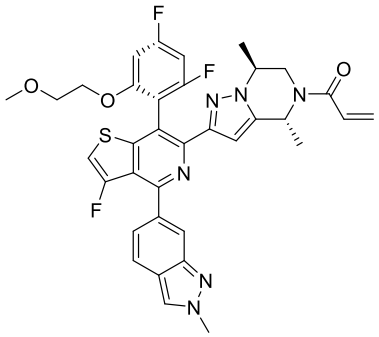
		(s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,82 (d, J = 9,2 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).
461		LCMS m/z [M+1]: 673,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,94 – 7,92 (m, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,76 – 6,72 (m, 1H), 6,34 – 6,24 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,52 (m, 1H), 4,44 – 4,42 (m, 1H), 4,16 – 4,11 (m, 3H), 4,10 – 4,04 (m, 2H), 3,51 – 3,47 (m, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,44 (d, J = 12,8 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
462		LCMS m/z [M+1]: 739,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,67 - 6,59 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,23 - 6,01 (m, 2H), 5,87 - 5,81 (m, 1H), 5,78 - 5,43 (m, 1H), 4,49 - 4,37 (m, 1H), 4,32 - 4,04 (m, 3H), 4,03 - 3,61 (m, 5H), 3,43 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,84 (s, 3H), 1,51 - 1,36 (m, 3H), 1,30 (s, 3H).
463		LCMS m/z [M+1]: 741,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,09 – 8,00 (m, 2H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,78 – 5,44 (m, 1H), 4,97 – 4,90 (m, 1H), 4,83 – 4,75 (m, 1H), 4,68 – 4,57 (m, 1H),

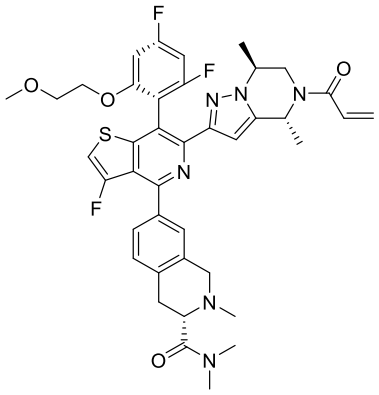
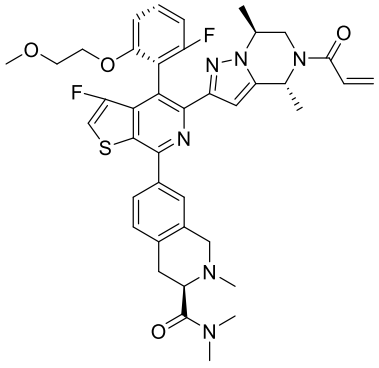
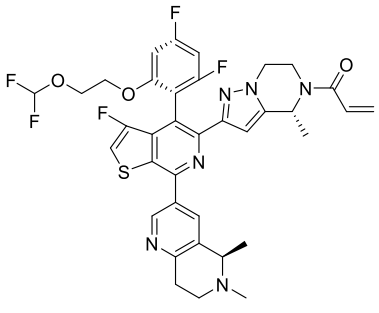
		4,51 – 4,39 (m, 1H), 4,15-4,05 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 1H), 3,65 – 3,56 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 3,06 (s, 3H), 1,52 – 1,37 (m, 3H), 1,36 – 1,23 (m, 3H).
464		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,40 - 4,09 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,91 - 3,64 (m, 2H), 3,54 (t, J = 4,0 Hz, 2H), 3,43 - 3,33 (m, 2H), 3,27 - 3,17 (m, 5H), 3,14 - 2,99 (m, 7H), 2,95 - 2,83 (m, 1H), 2,28 - 2,14 (m, 2H), 1,50 - 1,26 (m, 6H).
465		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,03 (t, J = 6,8 Hz, 2H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 (dd, J = 16,4, 10,6 Hz, 1H), 6,82 – 6,77 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,57 (m, 1H), 4,85 – 4,66 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,34 (s, 3H), 3,97 – 3,86 (m, 3H), 3,84 – 3,77 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 0,97 (d, J = 6,4 Hz, 3H).

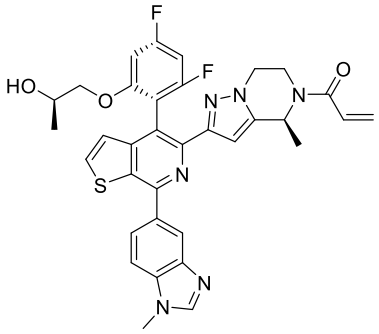
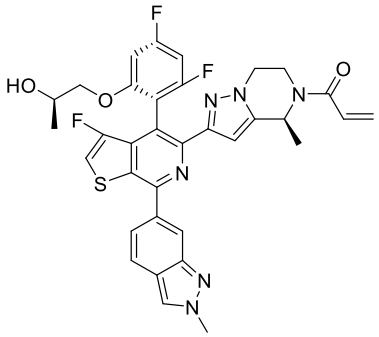
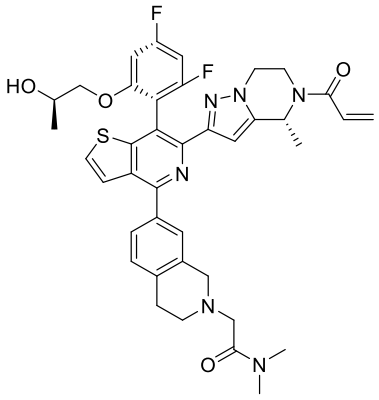
466		LCMS m/z [M+1]: 673 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,16 – 8,14 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 6,74 – 6,69 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,85 – 5,82 (m, 1H), 5,78 – 5,40 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,15 – 4,03 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,53 – 1,35 (m, 3H), 1,34 – 1,22 (m, 3H).
467		LCMS m/z [M+1]: 639 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,60 (s, 1H), 8,35 - 8,20 (m, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,78 (d, J = 8,84 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,41-7,33 (m, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 3H), 6,36 – 6,26 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,42 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,72 – 4,41 (m, 3H), 3,96 – 3,83 (m, 1H), 3,76 – 3,65 (m, 2H), 3,06 – 2,94 (m, 1H), 1,85 – 1,72 (m, 1H), 1,63 – 1,52 (m, 1H).
468		LCMS m/z [M+1]: 725 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 2H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 6,34 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,90 – 5,83 (m, 1H), 5,81 - 5,45 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 3H), 4,15 – 4,09 (m, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,93 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,47 (t, J = 4,72 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 3,00 (s, 3H), 1,56 – 1,40 (m, 3H), 1,37 – 1,28 (m, 3H).

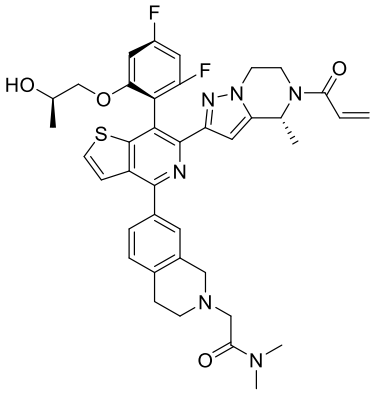
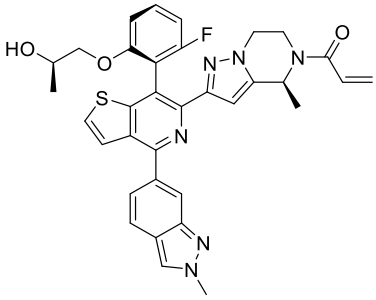
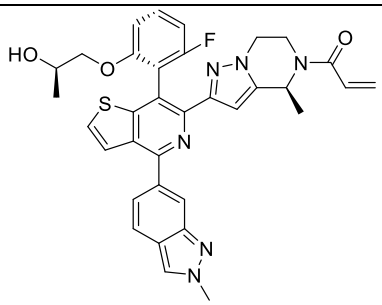
469		LCMS m/z [M+1]: 711 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,51 (d, J = 1,56 Hz, 1H), 8,66 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 6,64 – 6,59 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,86 – 5,83 (m, 1H), 5,78 – 5,41 (m, 1H), 4,48 – 4,35 (m, 1H), 4,21 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,53 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).
470		LCMS m/z [M+1]: 741,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,88 (t, J = 16,4 Hz, 2H), 6,70 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 87,8 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,66 (s, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,92 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,86 – 3,81 (m, 1H), 3,76 (s, 1H), 3,62 (dd, J = 17,6, 5,1 Hz, 1H), 3,35 (s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,28 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
471		LCMS m/z [M+1]: 655,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (dd, J = 8,6, 2,2 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,83 (m, 2H), 6,72 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,40 – 6,25 (m, 2H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,55 (m, 1H), 4,84 – 4,74 (m, 1H), 4,47 (s, 1H),

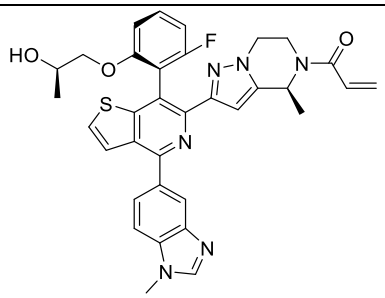
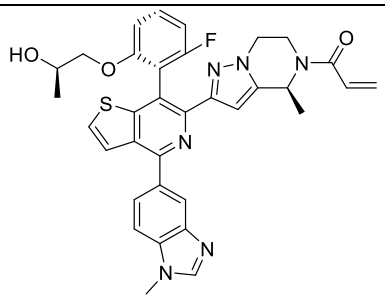
		4,25 (s, 3H), 4,03 – 3,72 (m, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
472		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,86 – 7,77 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 2H), 6,67 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 86,0 Hz, 1H), 4,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,77 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,61 (d, J = 15,1 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,97 – 3,65 (m, 4H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,34 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,26 (s, 3H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
473		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,66 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 6,37 – 6,24 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 87,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,54 – 4,33 (m, 3H), 4,24 (s, 1H), 4,07 – 3,61 (m, 6H), 3,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,04 (s, 6H), 1,43 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).

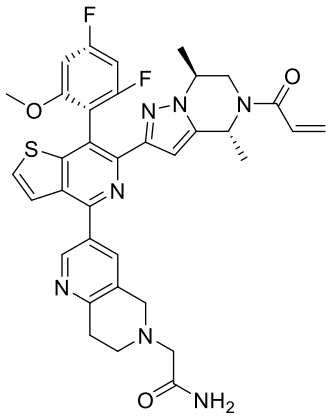
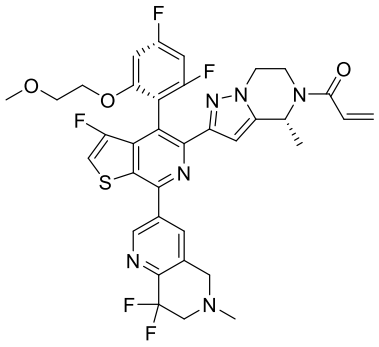
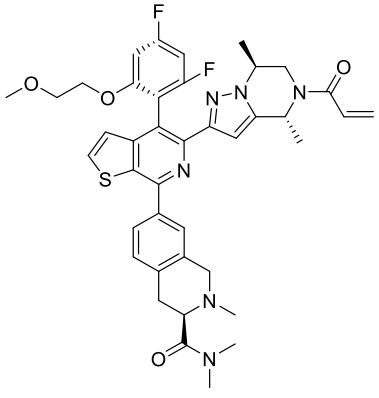
474		LCMS m/z [M+1]: 669,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,67 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 85,7 Hz, 1H), 4,74 – 4,19 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 3,95 – 3,68 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 1,41 (s, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,90 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
475		LCMS m/z [M+1]: 659,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,3, 2,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,69 -5,43 (m, 1H), 4,44 – 4,05 (m, 5H), 3,81 – 3,70 (m, 3H), 1,48 - 1,30 (m, 3H), 0,93 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
476		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,96 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,75 (m, 2H), 6,73 - 6,36 (m, 1H), 6,42 - 6,22 (m, 2H), 5,83 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,76-5,41 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,42 - 4,31 (m, 1H), 4,27 (s, 3H), 4,16 - 4,98 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,03 (s, 2H), 1,54 - 1,34 (m, 3H).

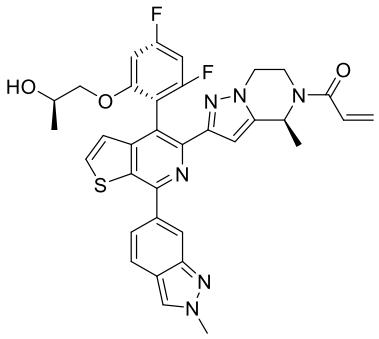
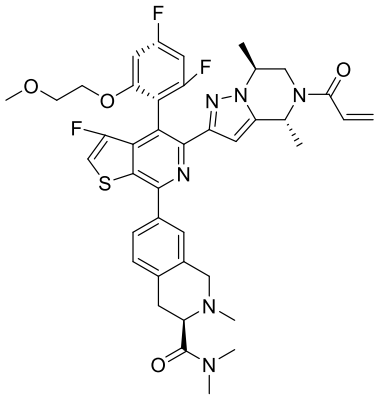
477		LCMS m/z [M+1]: 759,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,79 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,48 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,85 (m, 2H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 6,34 - 6,24 (m, 2H), 5,86 - 5,83 (m, 1H), 5,75 - 5,51 (m, 1H), 4,75 (d, J = 15,6, 2H), 4,60 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,29 - 4,21 (m, 1H), 4,13 - 4,09 (m, 2H), 3,89 - 3,81 (m, 1H), 3,61 – 3,55 (m, 1H), 3,47 - 3,44 (m, 3H), 3,21 (s, 3H), 3,11 – 3,07 (m, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).
478		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 - 7,91 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,48 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,44 - 7,35 (m, 2H), 6,91 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,74 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,04 - 5,88 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,74 - 5,37 (m, 1H), 4,65 - 4,38 (m, 2H), 4,28 - 3,94 (m, 5H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,45 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 4H), 3,12 - 3,04 (m, 4H), 3,02 (s, 3H), 2,50 (s, 3H), 1,47 - 1,21 (m, 6H).
479		LCMS m/z [M+1]: 725,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,83 – 6,81 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,21 – 5,81 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,84 – 5,81 (m, 1H), 5,68 – 5,48 (m, 1H), 4,25 – 4,21 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 3H), 3,92 – 3,73 (m, 2H), 3,86 (t, J = 4,4

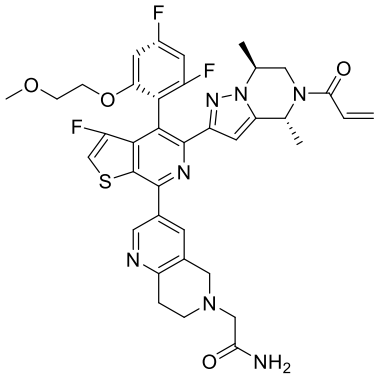
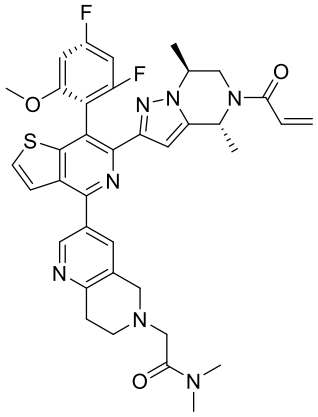
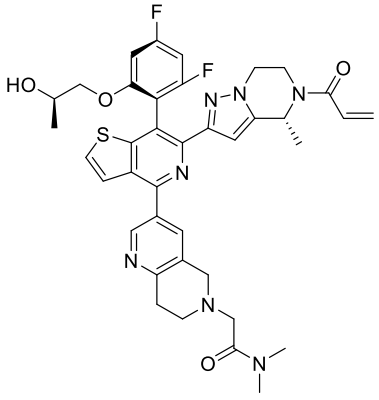
		Hz, 2H), 3,43 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,45 – 1,41 (m, 3H).
480		LCMS m/z [M+1]: 641,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 18,5, 8,2 Hz, 2H), 6,78 – 6,70 (m, 1H), 6,29 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,75 – 5,56 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,31 – 4,18 (m, 4H), 4,11 (s, 1H), 3,86 – 3,64 (m, 4H), 1,48 - 1,30 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
481		LCMS m/z [M+1]: 659,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 6,72 – 6,64 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,83 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,59 (d, J = 84,2 Hz, 1H), 4,53 – 4,21 (m, 5H), 4,09 (s, 1H), 3,87 – 3,67 (m, 4H), 1,48 - 1,30 (m, 3H), 0,95 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
482		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,76 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 – 7,66 (m, 2H), 7,36 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 6,74 – 6,67 (m, 1H), 6,35 – 6,19 (m, 2H), 5,84 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,74 – 5,49 (m, 1H), 4,88 – 4,81 (m, 1H), 4,42 – 4,03 (m, 3H), 3,93 – 3,86 (m, 3H), 3,80 – 3,73 (m, 2H), 3,51

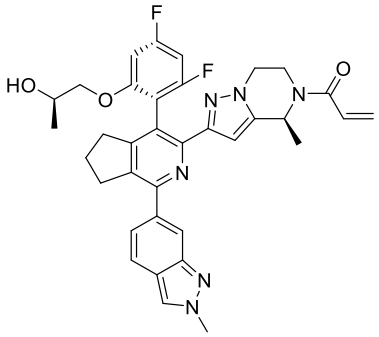
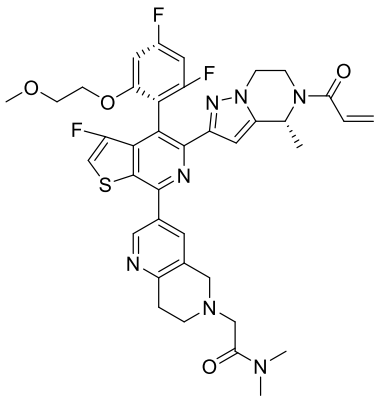
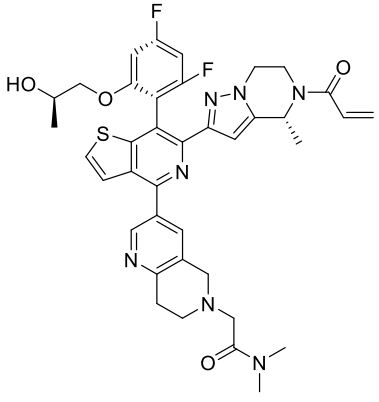
		(s, 2H), 3,17 (s, 3H), 3,07 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,94 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 18,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
483		LCMS m/z [M+1]: 727 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,72 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,56 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,74 (dd, J = 16,6, 10,8 Hz, 2H), 6,65 (s, 1H), 6,19 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,72 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,65 – 5,36 (m, 1H), 4,74 – 4,68 (m, 1H), 4,41 – 3,98 (m, 5H), 3,91 (s, 2H), 3,76 – 3,64 (m, 4H), 3,28 (s, 2H), 3,15 – 3,08 (m, 2H), 3,00 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,40 – 1,32 (m, 3H), 0,77 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
484		LCMS m/z [M+1]: 623 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 12,4, 5,6 Hz, 3H), 7,49 (dd, J = 15,0, 8,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 17,0, 9,2 Hz, 2H), 6,29 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,70 – 5,38 (m, 1H), 4,87 – 4,74 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,21 (dd, J = 12,4, 2,6 Hz, 1H), 4,01 (s, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 3H), 1,43 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
485		LCMS m/z [M+1]: 623 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,75 (dt, J = 12,0, 3,4 Hz, 3H), 7,50 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,79

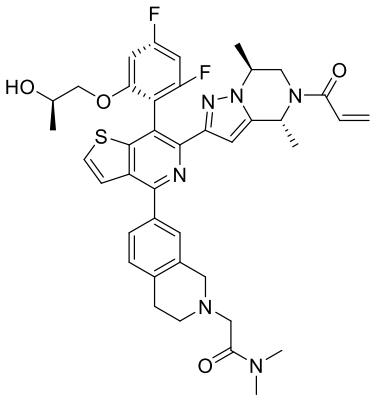
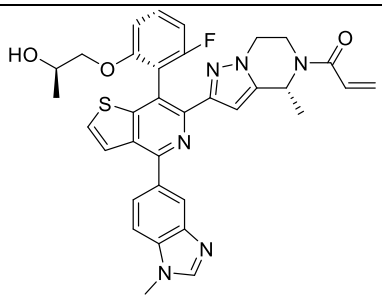
		(m, 2H), 6,29 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,32 (m, 1H), 4,86 – 4,77 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,21 (dd, J = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 1H), 3,79 – 3,72 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
486		LCMS m/z [M+1]: 623 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,75 – 5,42 (m, 1H), 4,87 – 4,78 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,23 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,88 – 3,83 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 0,92 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
487		LCMS m/z [M+1]: 623 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 12,2, 5,6 Hz, 2H), 7,50 (dd, J = 15,0, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,83 (m, 2H), 6,29 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,36 (m, 1H), 4,86 – 4,81 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,21 (dd, J = 12,6, 2,8 Hz, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,92 – 3,70 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 0,92 (d, J = 5,8 Hz, 3H).

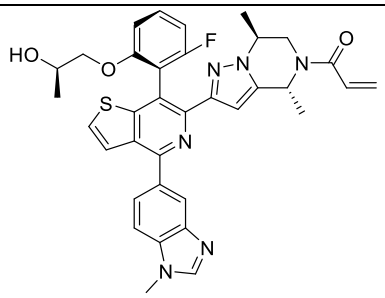
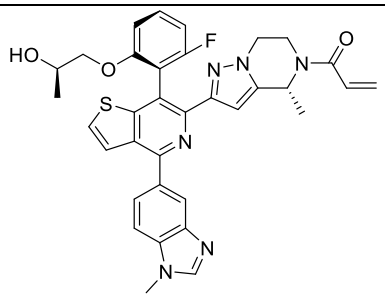
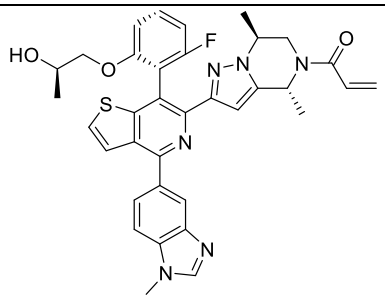
488		LCMS m/z [M+1]: 670 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,93 (s, 1H), 8,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 6,71 (s, 1H), 6,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,79 – 5,50 (m, 1H), 4,86 – 4,83 (m, 1H), 4,78 – 4,21 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,72 (s, 3H), 3,50 (s, 1H), 3,22 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 1,48 (d, J = 19,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H).
489		LCMS m/z [M+1]: 711,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,43 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,61 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,89 - 6.,75 (m, 2H), 6,68 – 6,60 (m, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,68 - 5,52 (m, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,25 - 4,16 (m, 2H), 4,11 – 3,97 (m, 4H), 3,76 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,48 - 1,37 (m, 3H).
490		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,43 (m, 1H), 4,92 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 1H), 4,77 (s, 1H), 4,68-4,58 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,19 – 4,05 (m, 1H), 4,06 – 3,94 (m, 1H), 3,66

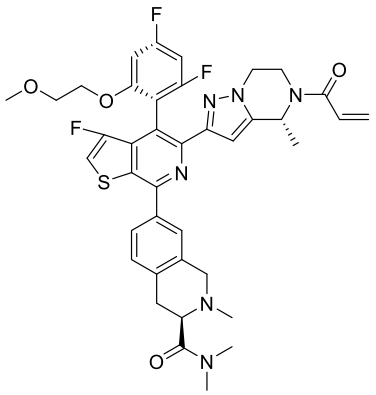
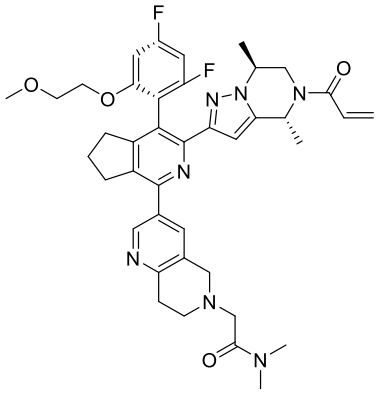
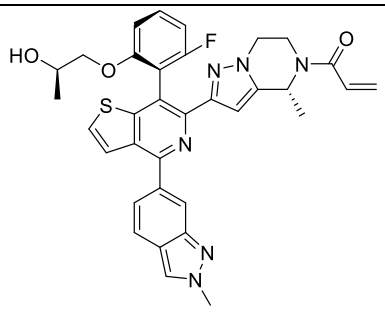
		– 3,54 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 3,05 (s, 3H), 1,51 – 1,38 (m, 3H), 1,36 – 1,26 (m, 3H).
491		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 – 8,39 (m, 3H), 8,03 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,76 (m, 3H), 6,32 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,43 (m, 1H), 4,62 – 4,25 (m, 5H), 4,23 – 4,01 (m, 1H), 3,89 – 3,82 (m, 1H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 1,48 - 1,30 (m, 3H), 0,95 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
492		LCMS m/z [M+1]: 759,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,58 – 7,52 (m, 2H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,59 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,79 – 5,41 (m, 1H), 4,95 – 4,88 (m, 1H), 4,82 – 4,75 (m, 1H), 4,63 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,48 – 4,38 (m, 1H), 4,15 – 3,98 (m, 2H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 3,08 (s, 3H), 1,51 – 1,38 (m, 3H), 1,34 – 1,27 (m, 3H).

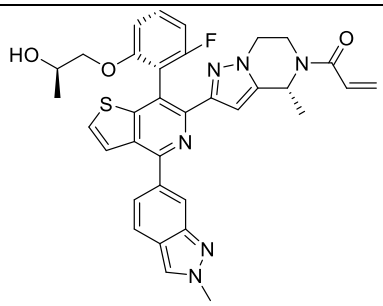
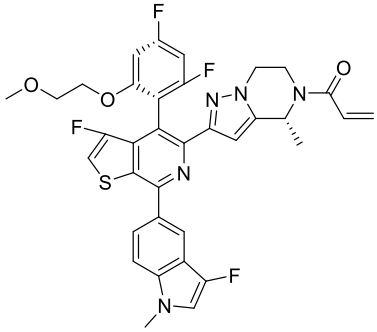
493		LCMS m/z [M+1]: 732,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,76 (m, 2H), 6,64 – 6,56 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,88 – 5,80 (m, 1H), 5,76 – 5,44 (m, 1H), 4,68 – 4,50 (m, 2H), 4,46 – 4,38 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 0,5H), 4,12 – 4,04 (m, 1H), 4,03 – 3,94 (m, 3H), 3,90 – 3,78 (m, 0,5H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,21 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,10 – 3,04 (m, 5H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,34 – 1,24 (m, 3H).
494		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,70 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 87,0 Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,54 – 4,22 (m, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,73 (s, 3H), 3,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,08 (s, 6H), 1,54 – 1,41 (m, 3H), 1,31 (s, 4H).
495		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 2H), 6,74 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,23 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 84,6 Hz, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,25 – 4,01 (m, 2H), 3,95 (s, 2H), 3,91 – 3,67 (m, 4H), 3,56 (s, 2H), 3,24 –

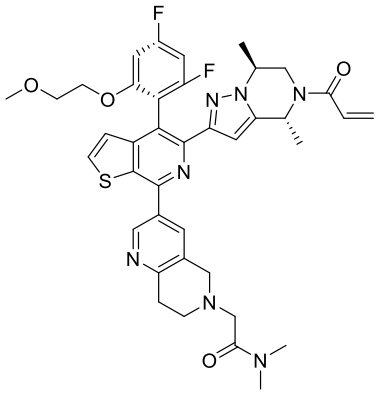
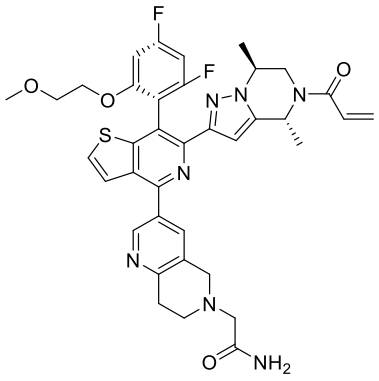
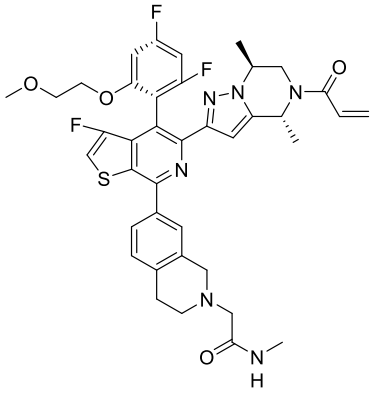
		3,13 (m, 5H), 3,06 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 0,89 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
496		LCMS m/z [M+1]: 625,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,72 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 6,86 - 6,79 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,36 – 6,20 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,82 - 5,79 (m, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 4,21 - 4,15 (m, 1H), 4,12 – 3,91 (m, 1H), 3,89 – 3,72 (m, 3H), 3,27 – 3,22 (m, 2H), 2,77 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 1,51 – 1,34 (m, 3H), 1,03 (d, J = 6,24 Hz, 3H).
497		LCMS m/z [M+1]: 746,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 1,92 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87-6,78 (m, 2H), 6,65 – 6,60 (m, 1H), 6,29 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,84 - 5,79 (m, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 4,50 - 4,32 (m, 3H), 4,25 - 4,20 (m, 1H), 4,11 - 3,99 (m, 3H), 3,91 – 3,58 (m, 2H), 3,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).
498		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 2H), 6,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,39 – 6,18 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 77,8 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,25 –

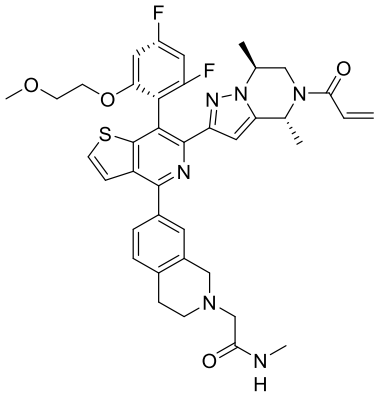
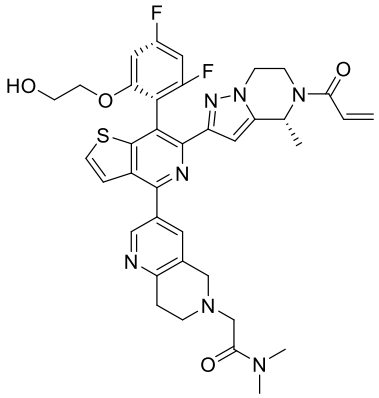
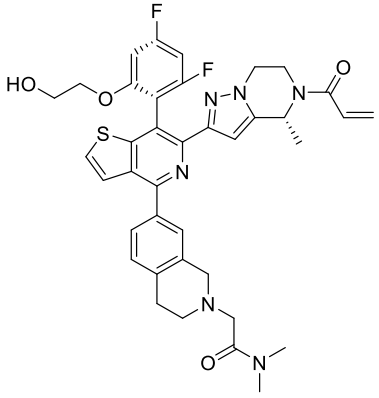
		4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 2H), 3,92 – 3,67 (m, 4H), 3,57 (s, 2H), 3,25 – 3,13 (m, 5H), 3,08 (t, J = 5,8 Hz, 2H), 3,01 (s, 3H), 1,47 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
499		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (dd, J = 7,9, 1,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 6,71 (m, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,39 – 6,25 (m, 2H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 87,6 Hz, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,47 (s, 4H), 3,89 (dd, J = 26,8, 5,6 Hz, 3H), 3,81 – 3,70 (m, 2H), 3,58 – 3,34 (m, 3H), 3,07 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
500		LCMS m/z [M+1]: 623,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 8,02 (m, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (m, J = 12,4, 5,6 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (m, J = 17,7, 9,4 Hz, 2H), 6,18 (dd, J = 81,8, 16,4 Hz, 2H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 73,9 Hz, 1H), 4,19 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,01 (s, 4H), 3,91 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,77 (dd, J = 11,2, 4,3 Hz, 3H), 1,44 (d, J = 16,1 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

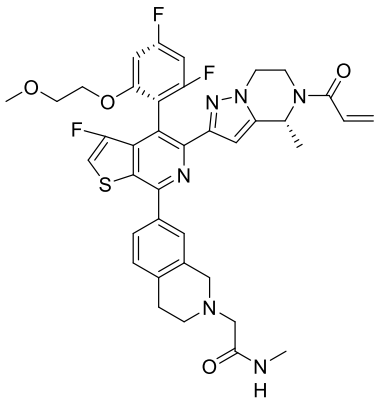
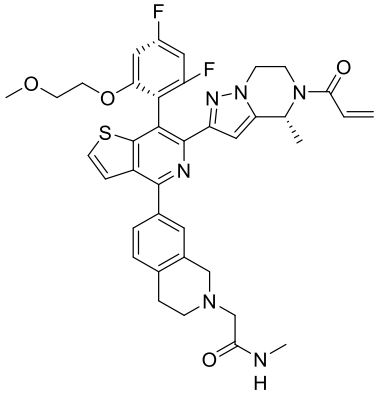
501		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,06 – 7,97 (m, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 15,8, 5,6 Hz, 2H), 7,48 (dd, J = 15,1, 8,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,78 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,75 –5,40 (m, 1H), 4,63 – 4,14 (m, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,89 – 3,38 (m, 4H), 1,55 – 1,35 (m, 3H), 1,33 – 1,25 (m, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
502		LCMS m/z [M+1]: 623,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (dd, J = 13,0, 5,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,76 (m, 2H), 6,08 (s, 2H), 5,80 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 79,9 Hz, 1H), 4,15 (d, J = 3,0 Hz, 2H), 3,99 (s, 4H), 3,89 – 3,54 (m, 4H), 1,39 (s, 3H), 0,88 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
503		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 2H), 7,89 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 13,5, 5,6 Hz, 2H), 7,34 (dd, J = 15,1, 8,2 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 – 6,60 (m, 2H), 6,17 (dd, J = 33,6, 21,5 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,65 – 5,32(m, 1H), 4,67 – 4,02 (m, 2H), 4,00 – 3,78 (m, 4H), 3,76 – 3,27 (m, 3H), 1,45 – 1,25 (m, 3H), 1,15 – 1,02 (m, 3H), 0,83 (d, J = 6,3 Hz,

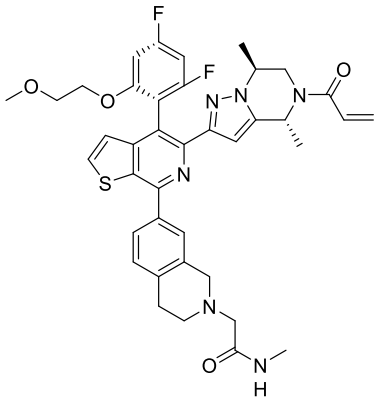
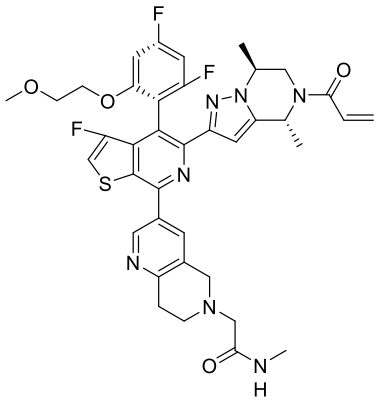
		3H).
504		LCMS m/z [M+1]: 745,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,96 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 6,35 - 6,22 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz,1H), 5,73 - 5,53 (m, 1H), 4,59 (s, 3H), 4,30 – 4,17 (m, 2H), 4,15 – 3,94 (m, 5H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,15 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,03 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 1,50 – 1,32 (m, 3H).
505		LCMS m/z [M+1]: 726,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,30 - 8,27 (m, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,77 - 5,38 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 3H), 4,19 - 4,09 (m, 1H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,83 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,54 (t, J = 4,3 Hz, 2H), 3,46 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,28 - 3,19 (m, 5H), 3,04 (s, 6H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 2,82 - 2,72 (m, 1H), 2,26 - 2,10 (m, 2H), 1,51 - 1,23 (m, 6H).
506		LCMS m/z [M+1]: 623,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,93 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 – 7,76 (m, 1H), 7,75 – 7,71 (m, 2H), 7,50 (dd, J = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (dt, J = 17,0, 9,9 Hz, 2H), 6,21 (d, J = 81,0 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,59

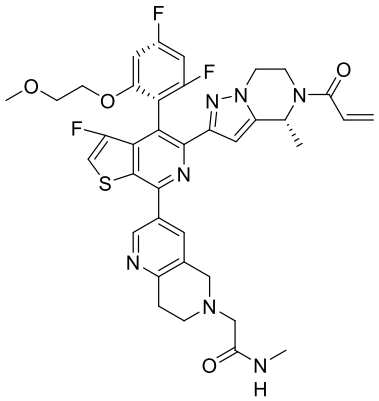
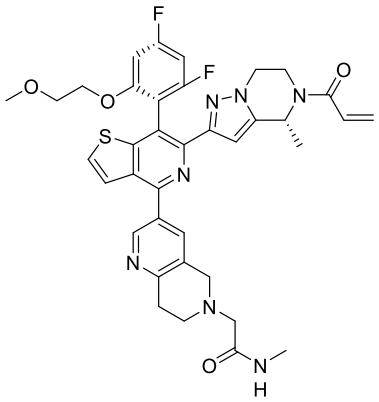
		(d, J = 80,8 Hz, 1H), 4,36 (d, J = 40,1 Hz, 4H), 4,19 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,93 – 3,58 (m, 4H), 1,42 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
507		LCMS m/z [M+1]: 623,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,74 (dd, J = 12,4, 5,7 Hz, 3H), 7,49 (dd, J = 15,3, 8,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 17,0, 8,7 Hz, 2H), 6,20 (d, J = 84,7 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 79,4 Hz, 1H), 4,35 (d, J = 34,8 Hz, 4H), 4,22 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,02 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 3,87 – 3,48 (m, 3H), 1,41 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
508		LCMS m/z [M+1]: 676,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 10,8 Hz, 2,0 Hz, 1H), 7,25 (s, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,40 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 3H), 3,85 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H).

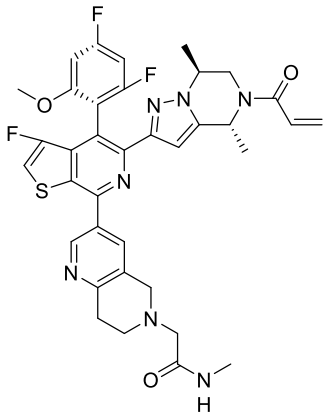
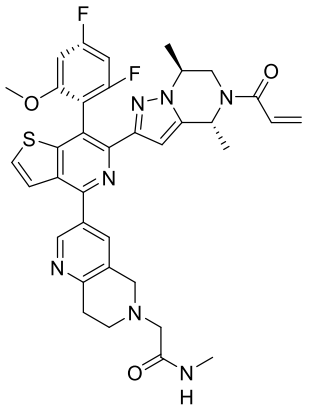
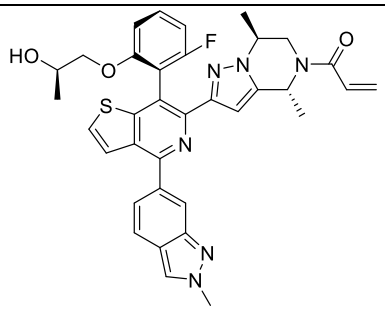
509		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,00 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 5,79 - 5,46 (m, 1H), 4,77 (s, 3H), 4,49 (s, 2H),4,46 - 4,40 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,89 - 3,81 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,07 - 3,01 (m, 9H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 1,34 - 1,28 (m, 3H).
510		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 6,75 – 6,63 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,78 – 5,39 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,48 – 4,39 (m, 1H), 4,17 (s, 2H), 4,14 – 4,00 (m, 2H), 3,82 (t, J = 6,1 Hz, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,37 – 1,26 (m, 3H).
511		LCMS m/z [M+1]: 745,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 – 8,06 (m, 1H), 7,98 (s, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 6,64 – 6,53 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,43 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,32 – 3,97 (m, 5H), 3,91 – 3,62 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,41 – 3,34

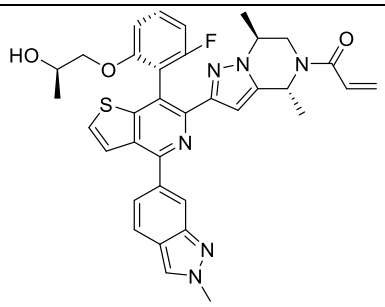
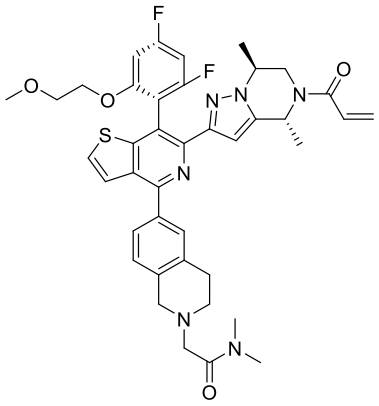
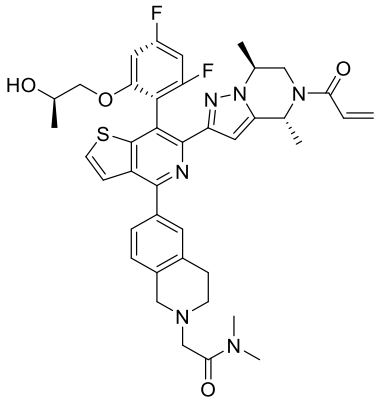
		(m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,48 -1,21 (m, 6H).
512		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,90 – 7,83 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, 2H), 6,75 – 6,67 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,47 (s, 1H), 4,32 – 3,97 (m, 5H), 3,94 – 3,65 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,38 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,48 - 1,31 (m, 6H).
513		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,15 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,87 – 5,79 (m, 1H), 5,75 - 5,46 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,48 (s, 3H), 4,25 - 4,16 (m, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 3H), 3,86 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,62 – 3,53 (m, 2H), 3,50 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,57 - 1,31 (m, 3H).
514		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 - 7,92 (m, 1H), 7,87 - 7,81 (m, 2H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 - 5,79 (m, 1H), 5,74 - 5,48 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,36 (s,

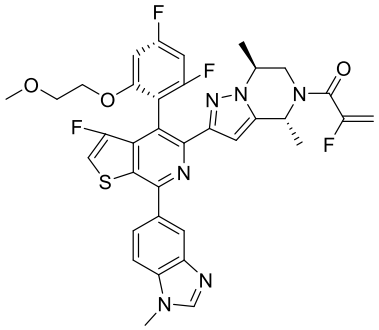
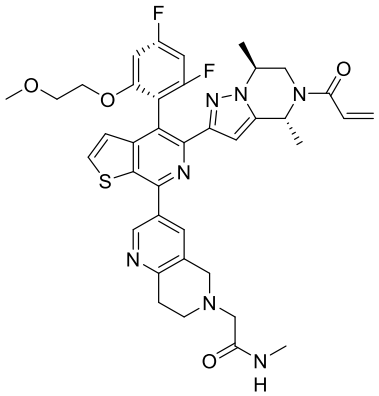
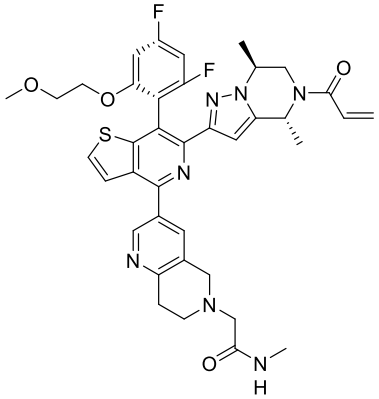
		2H), 4,27 - 4,19 (m, 1H), 4,05 - 3,99 (m, 2H), 3,86 - 3,68 (m, 2H), 3,62 - 3,52 (m, 2H), 3,39 (s, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,02 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).
515		LCMS m/z [M+1]: 731,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 – 7,52 (m, 2H), 6,89 – 6,77 (m, 2H), 6,66 - 6,58 (m, 1H), 6,34 – 6,24 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,42 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,48 – 4,34 (m, 0,5H), 4,26 – 4,19 (m, 1H), 4,15 – 3,98 (m, 5H), 3,81 – 3,66 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,40 – 3,33 (m, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,50 – 1,36 (m, 3H).
516		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,90 – 7,84 (m, 2H), 7,73 – 7,68 (m, 1H), 7,56 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,70 (m, 3H), 6,34 – 6,24 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,42 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 – 4,35 (m, 0,5H), 4,28 – 4,21 (m, 1H), 4,16 – 4,02 (m, 5H), 3,79 – 3,69 (m, 2H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,37 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 3H).

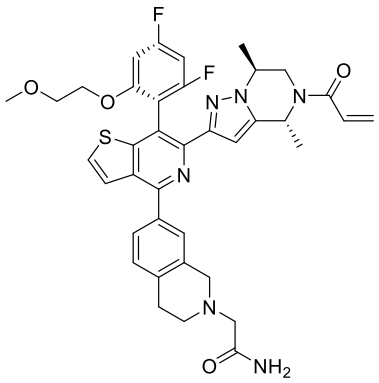
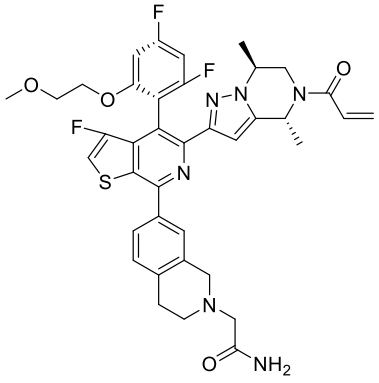
517		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 – 7,96 (m, 2H), 7,55 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,47 (m, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,31 – 4,07 (m, 4H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,37 (s, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,48 - 1,21 (m, 6H).	
518		LCMS m/z [M+1]: 746,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,84 (m, 1H), 6,81 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,65 - 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,44 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,48 - 4,38 (m, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,12 - 4,05 (m, 1H), 4,04 - 3,96 (m, 1H), 3,81 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,07 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,52 - 1,36 (m, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 3H).	

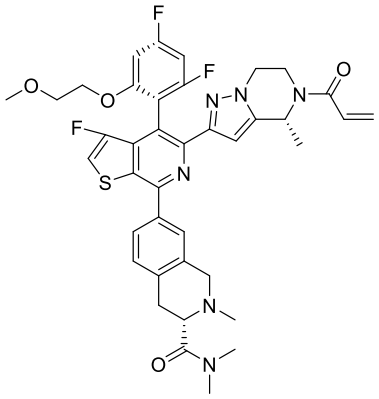
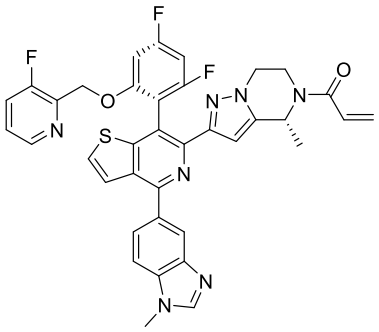
519		LCMS m/z [M+1]: 732,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31(d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 6,71 - 6,54 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,74 - 5,39 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,22 (dd, J = 12,6 Hz, 2,6 Hz, 1H), 4,14 (s, 2H), 4,11 - 3,97 (m, 3H), 3,81 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,50 - 3,38 (m, 4H), 3,06 (s, 3H), 2,85 (m, 3H), 2,04-1,97 (m, 1H), 1,52 - 1,35 (m, 3H), 1,23 (t, J = 7,2 Hz, 1H).
520		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,85 - 6,77 (m, 1H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 - 4,31 (m, 1H), 4,21 (dd, J = 12,8 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,12 - 4,08 (m, 2H), 4,07 - 3,99 (m, 2H), 3,77 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 3H).

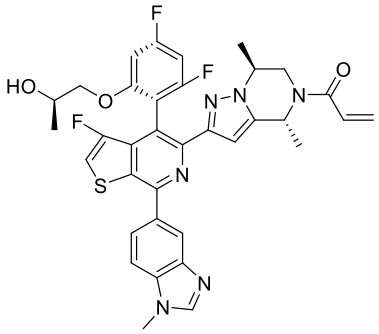
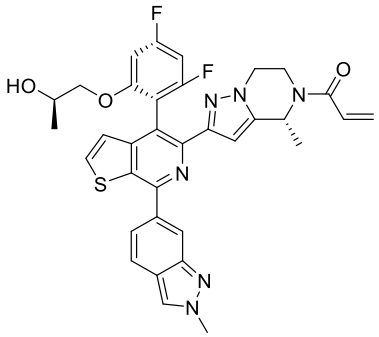
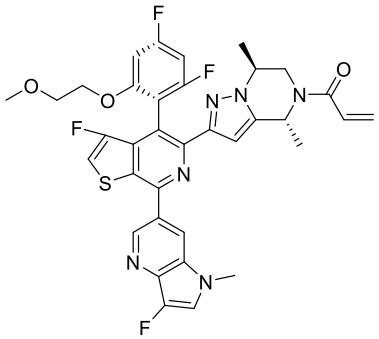
521		LCMS m/z [M+1]: 702,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,35 - 8,25 (m, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 1H), 6,78 - 6,71 (m, 1H), 6,65 - 6,54 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 5,75 - 5,53 (m, 1H), 4,47 - 4,37 (m, 1H), 4,01 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,23 (t, J = 5,6 Hz, 2H), 3,15 - 3,07 (m, 2H), 2,81 (s, 3H), 1,54 - 1,35 (m, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 3H).
522		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,88 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,71 (m, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 86,8 Hz, 1H), 4,88 – 4,85 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,81 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 3,73 (s, 3H), 3,49 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 2,88 (s, 3H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
523		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 13,6, 6,8 Hz, 3H), 7,48 (dd, J = 15,2, 8,1 Hz, 1H), 6,98 – 6,82 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 86,5 Hz, 1H), 4,56 (d, J = 120,9 Hz, 2H), 4,30 (s, 3H), 3,80 (ddt, J = 23,4, 12,0, 5,9 Hz, 3H), 3,63 (dd, J = 9,1, 4,8

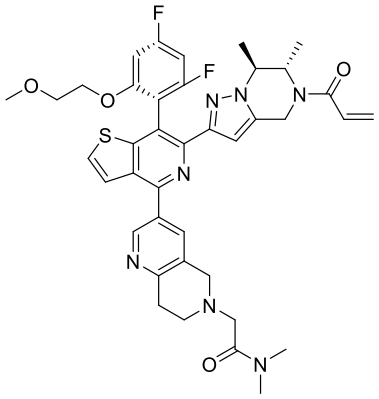
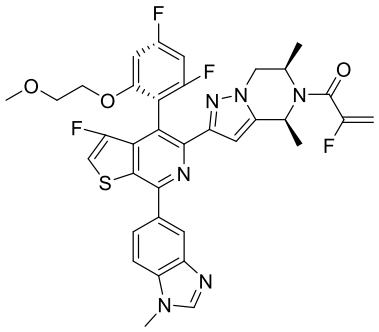
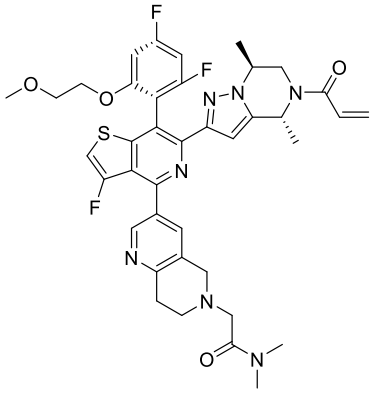
		Hz, 1H), 1,45 (d, J = 21,9 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 13,2 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
524		LCMS m/z [M+1]: 637,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 – 7,68 (m, 3H), 7,47 (dd, J = 15,2, 8,3 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,29 (dd, J = 34,1, 22,7 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 80,9 Hz, 1H), 4,49 (dd, J = 59,1, 56,2 Hz, 2H), 4,30 (s, 3H), 4,04 – 3,94 (m, 1H), 3,92 – 3,71 (m, 3H), 1,46 (d, J = 28,1 Hz, 3H), 1,24 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
525		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,87 – 7,81 (m, 1H), 7,70 (t, J = 5,0 Hz, 1H), 7,50 – 7,45 (m, 1H), 6,90 (t, J = 16,1 Hz, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,79 – 5,49 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,08 (s, 3H), 3,46 (dd, J = 10,6, 6,1 Hz, 7H), 3,09 – 3,04 (m, 9H), 1,46 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
526		LCMS m/z [M+1]: 741,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 – 7,79 (m, 3H), 7,72 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90 (t, J = 17,1 Hz, 2H), 6,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,42 – 6,19 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,25 (s, 1H), 4,08 – 3,70 (m, 5H),

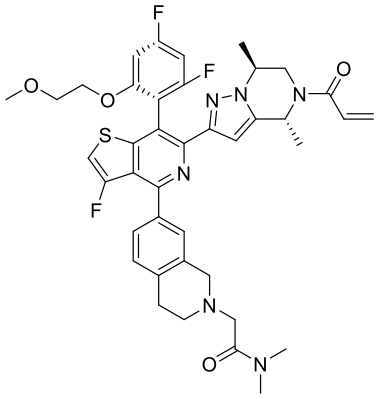
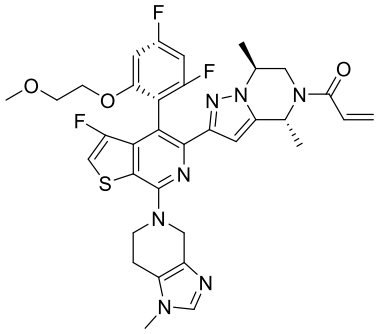
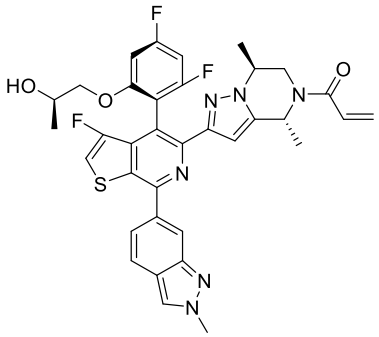
		3,47 (d, J = 23,4 Hz, 3H), 3,08 (s, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
527		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,63 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,55 (s, 1H), 5,45 – 5,32 (m, 1H), 5,29 (s, 1H), 4,49-4,41 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,20 – 3,98 (m, 2H), 3,50 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,34 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
528		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,40 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,15 - 4,05 (m, 3H), 4,05 - 3,95 (m, 1H), 3,90 - 3,70 (m, 3H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 3,05 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).
529		LCMS m/z [M+1]: 728,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,69 (td, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,40 (m, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,50 -

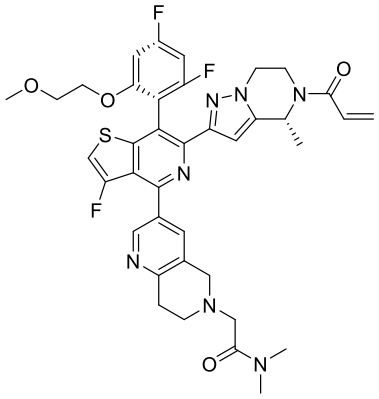
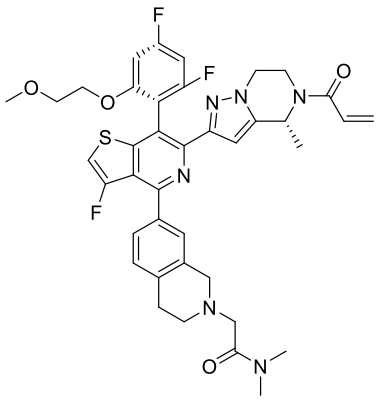
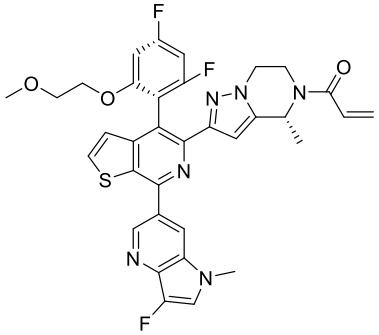
		4,40 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 4H), 3,76 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,50 - 3,40 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,89 (s, 3H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).
530		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 6,73 – 6,68 (m, 1H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,83 – 5,48 (m, 1H), 4,69 (s, 3H), 4,45 (s, 1H), 4,18 – 4,03 (m, 4H), 3,89 – 3,74 (m, 3H), 3,49 – 3,42 (m, 2H), 3,35 (s, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (d, J = 4,4 Hz, 3H).
531		LCMS m/z [M+1]: 731,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,00 (s, 1H), 7,57 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,64 – 6,59 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,8, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,8, 1H), 5,73 – 5,51 (m, 1H), 4,71 (s, 3H), 4,46 (s, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 3H), 4,13 – 4,02 (m, 2H), 3,97 – 3,72 (m, 3H), 3,50 - 3,47 (m, 3H), 3,10 (s, 3H), 1,46 - 1,44 (m, 3H), 1,32 (s, 3H).

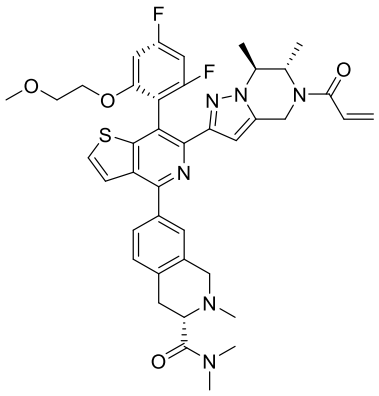
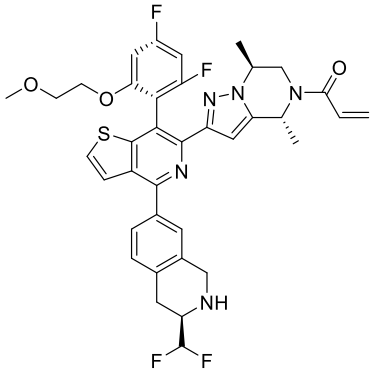
532		LCMS m/z [M+1]: 745,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (dd, J = 8,1, 2,0 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,58 – 7,51 (m, 2H), 6,88 – 6,77 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,33 - 6,23 (m, 1H), 6,04 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 5,72 - 5,55 (m, 1H), 4,92 - 4,87 (m, 1H), 4,80 - 4,72 (m, 2H), 4,65 - 4,57 (m, 1H), 4,48 - 4,33 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,12 – 3,98 (m, 3H), 3,81 - 3,67 (m, 1H), 3,59 (dd, J = 17,6, 5,5 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,11 – 3,04 (m, 8H), 1,48 - 1,36 (m, 3H).
533		LCMS m/z [M+1]: 691,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,25 (d, J = 3,1 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,76 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 7,69 (ddd, J = 7,0, 4,8, 2,8 Hz, 2H), 7,49 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 7,41 – 7,34 (m, 1H), 7,14 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 16,7, 10,9 Hz, 1H), 6,75 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 75,2 Hz, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,27 (dd, J = 78,4, 29,1 Hz, 2H), 4,11 – 3,94 (m, 4H), 3,63 (d, J = 100,9 Hz, 1H), 1,45 (d, J = 28,1 Hz, 3H).

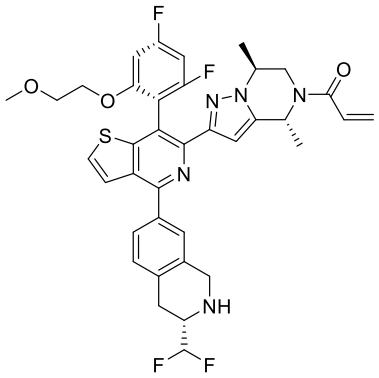
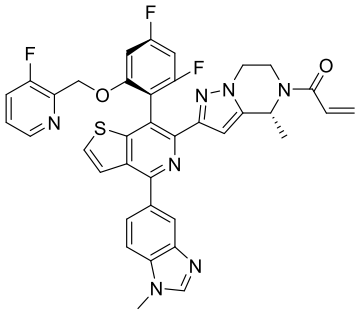
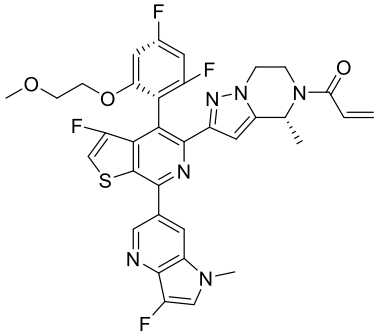
534		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,59 (s, H), 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,96 – 6,73 (m, 2H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,70 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,97 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,72 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,33 - 1,19 (m, 3H), 0,95 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
535		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 – 8,37 (m, 3H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,72 (m, 3H), 6,29 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,36 – 4,28 (m, 4H), 4,25 – 4,05 (m, 1H), 3,91 – 3,70 (m, 4H), 1,43 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
536		LCMS m/z [M+1]: 691,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,95 (s, 1H), 7,87 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 24,9, 13,0 Hz, 2H), 6,64 (m, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 86,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,26 – 3,85 (m, 6H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).

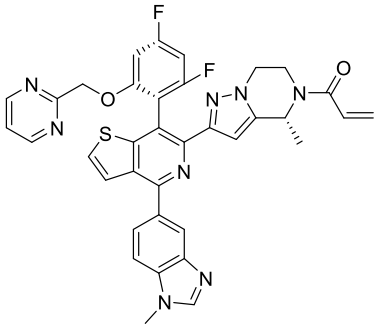
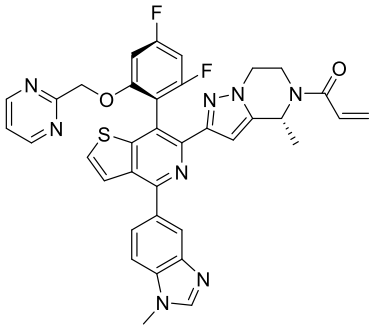
537		LCMS m/z [M+1]: 742,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,13 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 14,5 Hz, 2H), 6,70 (m, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 – 6,18 (m, 2H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,24 (d, J = 18,0 Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,62 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 4,47 (s, 2H), 4,30 – 4,26 (m, 1H), 4,11 – 4,04 (m, 1H), 4,01 – 3,94 (m, 1H), 3,84 (s, 2H), 3,47 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,40 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,03 (d, J = 4,5 Hz, 9H), 1,33 – 1,27 (m, 3H), 1,22 – 1,11 (m, 3H).
538		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,32 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,44 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,65 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,46 (q, J = 6,7 Hz, 1H), 5,36 - 5,20 (m, 2H), 4,20 (s, 4H), 4,17 - 4,04 (m, 2H), 4,00 - 3,91 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,40 - 1,27 (m, 2H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
539		LCMS m/z [M+1]: 760,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 - 6,82 (m, 2H), 6,73 - 6,68 (m, 1H), 6,34 - 6,27 (m, 2H), 5,85 - 5,47 (m, 2H), 4,74 (s, 3H), 4,47 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,13 - 4,03 (m, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,48 -

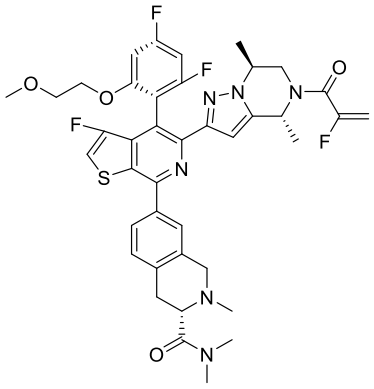
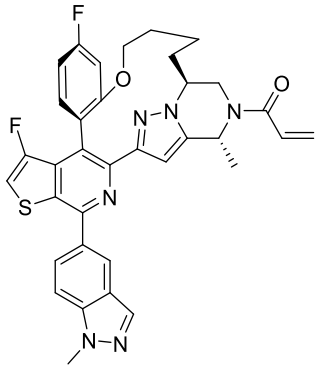
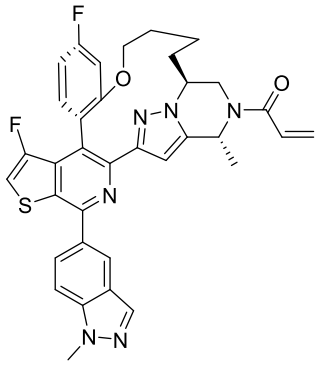
		3,43 (m, 5H), 3,05 (m, 9H), 1,44 (s, 3H), 1,28 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
540		LCMS m/z [M+1]: 759,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,75 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,90 - 6,87 (m, 2H), 6,71 - 6,67 (m, 1H), 6,34 - 6,25 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,57 - 5,51 (m, 1H), 4,61 (s, 3H), 4,37 (s, 3H), 4,12 - 4,03 (m, 3H), 3,46 - 3,44 (m, 5H), 3,07 - 3,04 (m, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).
541		LCMS m/z [M+1]: 678,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,76 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (q, J = 11,1 Hz, 1H), 6,74 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,52 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,39 (m, 1H), 5,01 - 4,86 (m, 5H), 4,45 - 4,32 (m, 1H), 4,27 - 4,16 (m, 2H), 4,09 - 3,95 (m, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,43 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 3,05 - 2,98 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 3H), 1,28 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
542		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,69 – 6,60 (m, 2H), 6,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,76 – 5,47 (m, 1H), 4,79 – 4,65 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,29

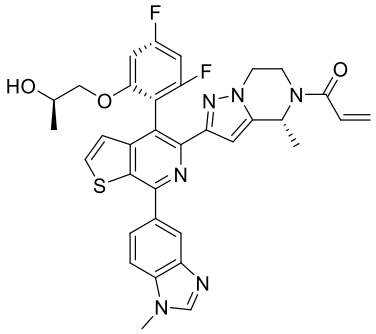
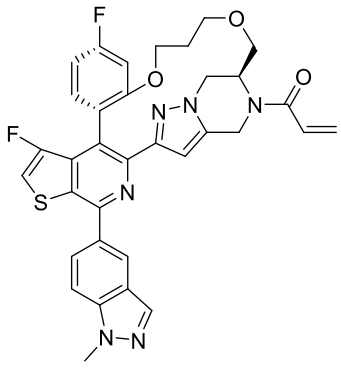
		(s, 3H), 4,27 – 4,15 (m, 1H), 3,89 – 3,70 (m, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
543		LCMS m/z [M+1]: 746,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,97 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 2H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,43 (m, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,47 (s, 3H), 4,18 (dd, J = 12,7, 2,9 Hz, 1H), 4,13 – 3,95 (m, 3H), 3,92 – 3,64 (m, 3H), 3,48 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 4,3 Hz, 9H), 1,52-1,33 (m, 3H).
544		LCMS m/z [M+1]: 745,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,47 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,73 (dd, J = 12,7, 5,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,73 – 5,49 (m, 1H), 4,79 – 4,54 (m, 2H), 4,49 – 4,22 (m, 3H), 4,21 – 4,13 (m, 1H), 4,12 – 3,97 (m, 3H), 3,93 – 3,66 (m, 2H), 3,64 – 3,35 (m, 5H), 3,05 (d, J = 6,7 Hz, 9H), 1,52-1,33 (m, 3H).
545		LCMS m/z [M+1]: 658,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,84 (m, 2H), 6,77 – 6,72 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,00 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 5,86

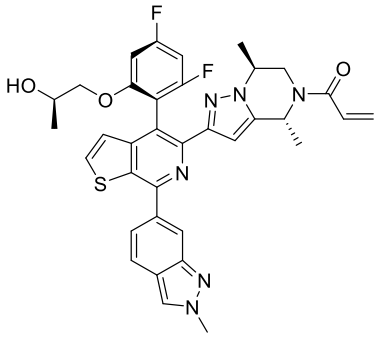
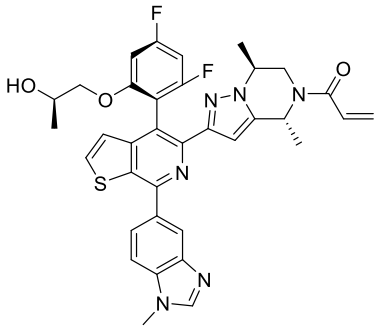
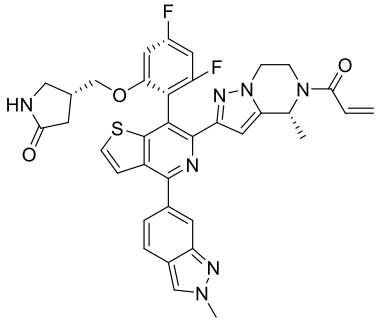
		(d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,46 (m, 1H), 4,58 – 4,34 (m, 1H), 4,28 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,18 – 4,02 (m, 4H), 4,00 (d, J = 2,8 Hz, 3H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).
546		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,74 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,24 (d, J = 17,4 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,39 – 5,08 (m, 2H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,80 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,1 Hz, 2H), 4,36 – 4,30 (m, 1H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 4,06 – 3,98 (m, 1H), 3,63 (dd, J = 17,6, 5,3 Hz, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,41 – 3,34 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 3,07 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,26 – 1,12 (m, 3H).
547		LCMS m/z [M+1]: 706,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,80 (t, J = 4,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,57 – 6,25 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,88 – 5,79 (m, 1H), 5,60 (d, J = 87,8 Hz, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,13 – 3,99 (m, 2H), 3,86 (s, 1H), 3,48 – 3,36 (m, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,58 – 1,36 (m, 3H), 1,29 (s, 3H).

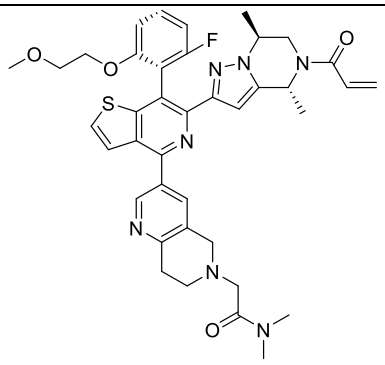
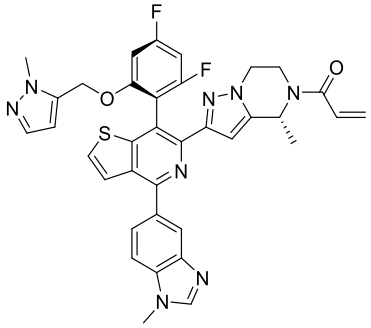
548		LCMS m/z [M+1]: 706,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,72 – 7,63 (m, 1H), 7,55 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,96 – 6,77 (m, 2H), 6,69 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,56 – 6,24 (m, 2H), 6,16 (s, 1H), 5,87 – 5,78 (m, 1H), 5,60 (d, J = 89,6 Hz, 1H), 4,73 – 4,61 (m, 2H), 4,43 (s, 1H), 4,22 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 2H), 3,85 (s, 1H), 3,50 – 3,35 (m, 3H), 3,31 (s, 1H), 3,27 – 3,18 (m, 1H), 3,04 (s, 3H), 1,58 – 1,34 (m, 3H), 1,29 (s, 3H).
549		LCMS m/z [M+1]: 691,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,29 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,39 (dt, J = 8,6, 4,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,73 (s, 1H), 5,17 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,21 (s, 4H), 3,89 (d, J = 90,6 Hz, 2H), 1,46 (s, 3H).
550		LCMS m/z [M+1]: 677,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,24 (s, 1H), 8,96 (s, 1H), 7,86 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,74 – 6,62 (m, 1H), 6,40 – 6,25 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,55 (m, 1H), 4,60 – 4,20 (m, 2H), 4,20 – 3,86 (m, 6H), 3,85 – 3,65 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,11

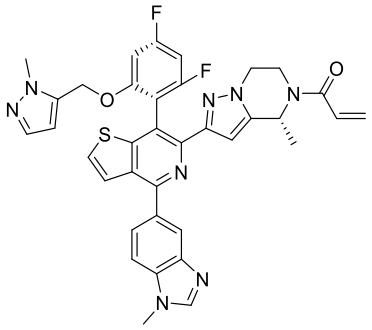
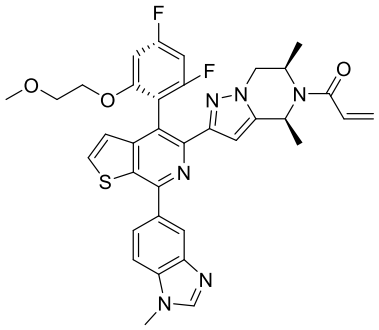
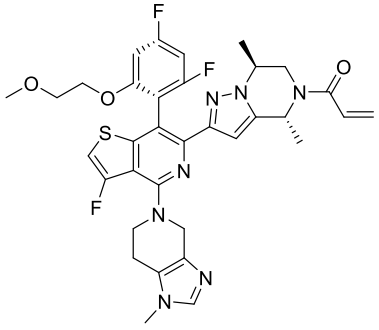
		(s, 3H), 1,55 – 1,35 (m, 3H).
551		LCMS m/z [M+1]: 674,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 8,15 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 16,9, 10,7 Hz, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,19 (d, J = 25,2 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 82,5 Hz, 1H), 5,09 (d, J = 17,3 Hz, 2H), 4,30 (s, 1H), 4,09 (d, J = 11,3 Hz, 1H), 3,94 (d, J = 44,2 Hz, 4H), 3,77 – 3,43 (m, 1H), 1,28 (s, 3H).
552		LCMS m/z [M+1]: 674,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (d, J = 4,9 Hz, 2H), 8,13 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,23 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 6,82 – 6,71 (m, 2H), 6,67 – 6,59 (m, 1H), 6,19 (d, J = 21,2 Hz, 2H), 5,73 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 (d, J = 80,2 Hz, 1H), 5,03 (dd, J = 38,6, 13,6 Hz, 2H), 4,29 (s, 1H), 4,06 (dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 3,88 (s, 4H), 3,74 – 3,41 (m, 1H), 1,33 (d, J = 20,0 Hz, 3H).

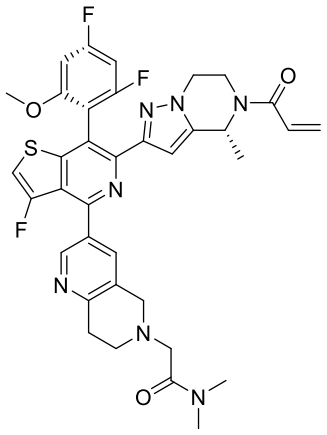
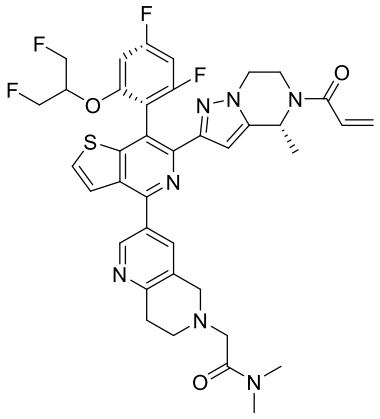
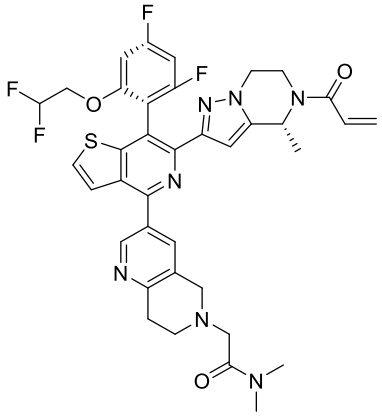
553		LCMS m/z [M+1]: 777,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 – 7,51 (m, 2H), 6,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,59 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,52 (s, 1H), 5,40 – 5,29 (m, 1H), 5,27 (s, 1H), 4,91 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,48 – 4,39 (m, 1H), 4,14 – 3,98 (m, 2H), 3,64 – 3,55 (m, 1H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,24 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 3,07 (s, 3H), 1,46 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,32 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
554		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (1H, s), 8,19(d, J = 9,2 Hz,1H), 8,17(s, 1H), 7,77(d, J = 8,8 Hz,1 H), 7,53 (d, J =2,3 Hz, 1H), 7,37 - 7,32(m, 1H), 6,96 - 6,71 (m, 2H), 6,65 - 6,56 (m, 1H), 6,40 - 6,28 (m, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,72 -5,62(m, 1H), 5,61 - 5,35 (m, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 1H), 4,33 - 4,23 (m, 0,5H), 4,20 - 4,04(m, 4H), 3,97 - 3,90 (m, 0,5H), 3,74 - 3,64 (m, 1H), 2,07 - 1,85 (m, 2H), 1,45 - 1,40 (m, 1H), 1,40-1,26 (m, 5H)
555		LCMS m/z [M+1]: 637,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 12,7, 5,7 Hz, 2H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,41 (dd, J = 7,3, 2,2 Hz, 1H), 7,06 – 6,74 (m, 4H), 6,62 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,30 (t, J = 15,8 Hz, 1H), 5,90 – 5,53 (m, 2H), 4,58 (dd, J = 12,5, 4,0 Hz, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H),

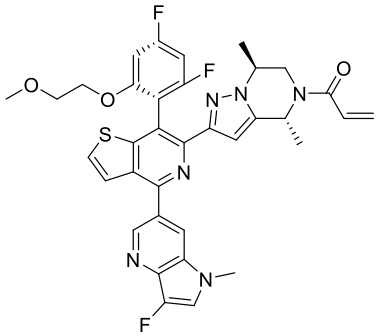
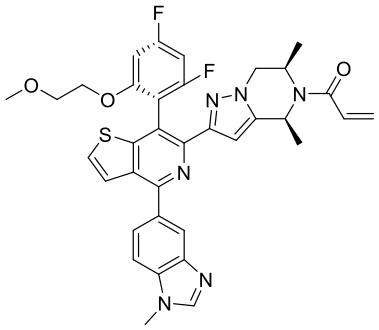
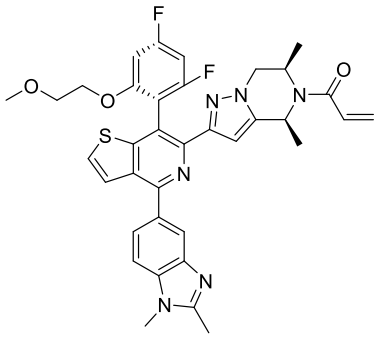
		4,21 – 4,12 (m, 3H), 3,94 – 3,76 (m, 2H), 3,54 – 3,47 (m, 1H), 2,29 – 2,13 (m, 1H), 1,64 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 1,68 – 1,42 (m, 6H).
556		LCMS m/z [M+1]: 641,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,8, 1,2Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,89 - 6,81 (m, 2H), 6,74 – 6,69 (m, 1H), 6,32 - 6,28 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,49 (m, 1H), 4,51 – 4,45 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,13 – 4,06 (m, 1H), 3,87 – 3,72 (m, 3H), 3,51 – 3,41 (m, 1H), 1,45 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
557		LCMS m/z [M+1]: 639 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,77 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,70 - 7,34 (m, 1H), 7,19 (d, J = 12,3 Hz, 1H), 7,01 - 7,08 (m, 1H), 6,86 (dd, J = 11,4 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,73 – 6,65 (m, 1H), 6,35 – 6,28 (m, 1H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 4,67 – 4,58 (m, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 6H), 3,52 – 3,45 (m, 1H), 3,01 – 2,90 (m, 1H), 2,38 – 2,24 (m, 1H), 1,81 – 1,68 (m, 1H), 1,64 – 1,47 (m, 1H).

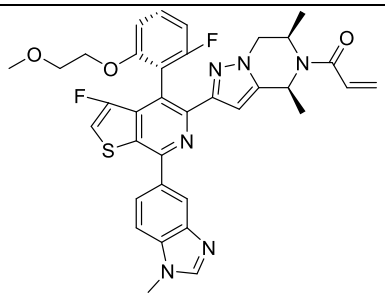
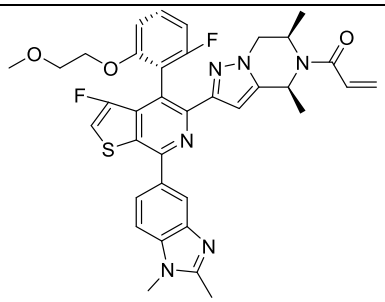
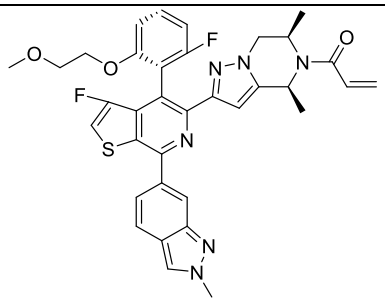
558		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,43 (s, 2H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 7,5, 1,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 3H), 6,35 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,81 - 5,46 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,88 - 3,81 (m, 1H), 3,80 - 3,74 (m, 1H), 3,73 - 3,68 (m, 1H), 1,53 - 1,39 (m, 3H), 1,36 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
559		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 - 6,71 (m, 3H), 6,35 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,22 (s,1H), 5,86 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,80 - 5,44 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 3,88 - 3,79 (m, 1H), 3,78 - 3,69 (m, 1H), 3,66 - 3,56 (m, 1H), 1,54 - 1,39 (m, 3H), 1,32 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
560		LCMS m/z [M+1]: 680,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 22,2 Hz, 2H), 8,16 – 8,04 (m, 2H), 7,86 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,76 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,05 (d, J = 14,4 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,49 (m, 1H), 4,54 – 4,28 (m, 5H), 4,16 (s, 1H), 4,10 – 3,91

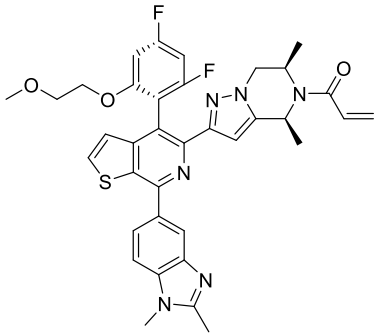
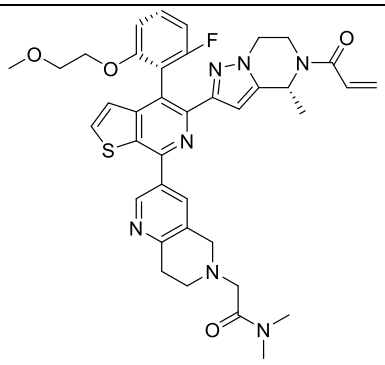
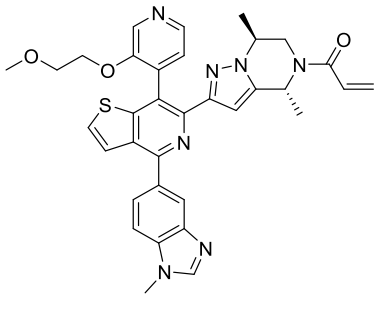
		(m, 2H), 3,79 (s, 1H), 3,27 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 10,0, 3,7 Hz, 1H), 2,73 – 2,58 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 17,1, 9,7 Hz, 1H), 1,87 – 1,60 (m, 1H), 1,52-1,33 (m, 3H).
561		LCMS m/z [M+1]: 680,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,52 (m, 1H), 4,52 – 4,28 (m, 5H), 4,22 (s, 1H), 4,06 – 3,70 (m, 3H), 3,26 (s, 1H), 2,81 (dd, J = 10,1, 4,0 Hz, 1H), 2,72 – 2,60 (m, 1H), 2,22 (dd, J = 17,1, 9,7 Hz, 1H), 1,65 (dd, J = 17,0, 4,7 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 3H).
562		LCMS m/z [M+1]: 676,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 2H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,05 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,93 – 6,74 (m, 2H), 6,25 (t, J = 20,6 Hz, 3H), 5,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 80,3 Hz, 1H), 5,19 – 5,06 (m, 2H), 4,79 – 4,05 (m, 2H), 3,98 (d, J = 24,3 Hz, 4H), 3,74 (s, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,44 (s, 3H).

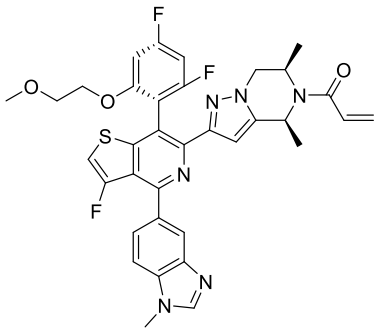
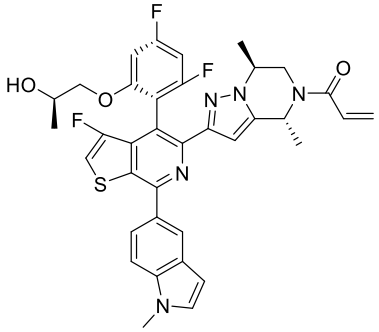
563		LCMS m/z [M+1]: 677,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 2,4 Hz, 2H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 7,29 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,10 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,81 – 6,71 (m, 1H), 6,42 – 6,05 (m, 3H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 79,2 Hz, 1H), 5,16 (dd, J = 33,3, 13,0 Hz, 2H), 4,76 – 4,03 (m, 2H), 4,02 (s, 4H), 3,80 (d, J = 31,9 Hz, 1H), 3,34 (s, 3H), 1,47 (d, J = 27,2 Hz, 3H).
564		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 8,7, 1,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,67 (m, 3H), 6,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,28 – 4,05 (m, 6H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
565		LCMS m/z [M+1]: 678,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,77 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,83 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 6,66 – 6,61(m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,72 – 5,44 (m, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,45 – 4,21 (m, 3H), 4,06 – 3,91 (m, 5H), 3,87 (s, 4H), 3,44 – 3,41 (m, 2H), 3,05 (s, 4H), 1,44 - 1,46 (m, 3H), 1,26 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

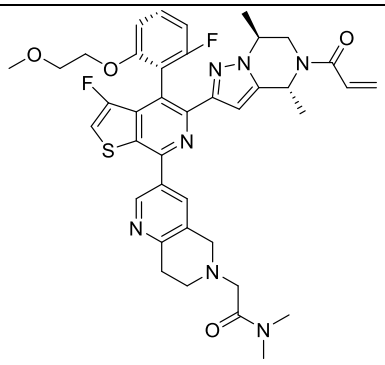
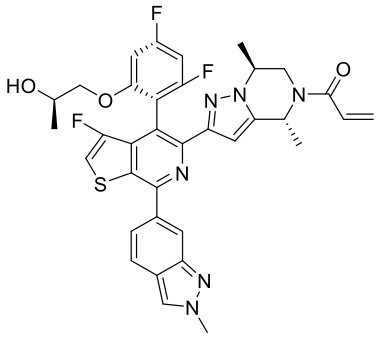
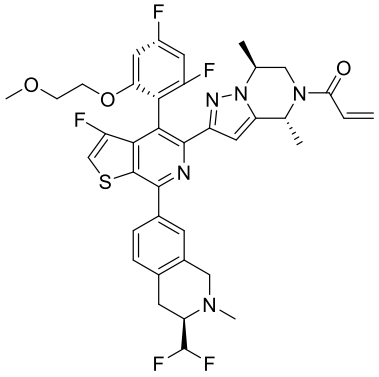
566		LCMS m/z [M+1]: 702,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,96 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,67 (m, 3H), 6,35 - 6,23 (m, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,23 - 4,12 (m, 1H), 4,11 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,77 (m, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,56 - 3,41 (m, 3H), 3,04 (s, 6H), 1,51 - 1,36 (m, 3H).
567		LCMS m/z [M+1]: 748,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,06 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,25 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,79 – 6,64 (m, 2H), 6,19 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,64 – 5,48 (m, 1H), 4,64 (s, 2H), 4,44 – 4,27 (m, 5H), 4,24 – 4,16 (m, 2H), 4,13 – 4,03 (m, 2H), 3,96 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,41 – 3,36 (m, 2H), 2,96 (s, 6H), 1,52-1,31 (m, 3H)
568		LCMS m/z [M+1]: 734,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 2H), 6,25 (dd, J = 30,2, 12,7 Hz, 2H), 5,92 – 5,74 (m, 2H), 5,73 – 5,42 (m, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,55 – 4,31 (m, 3H), 4,27 – 4,11 (m, 3H), 4,06 (s, 1H), 3,86 (t, J = 5,7 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,50 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,38 – 3,27 (m, 6H), 1,52-1,31 (m, 3H).

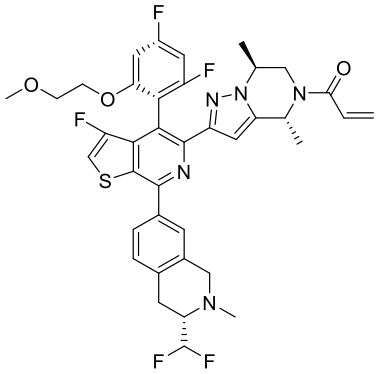
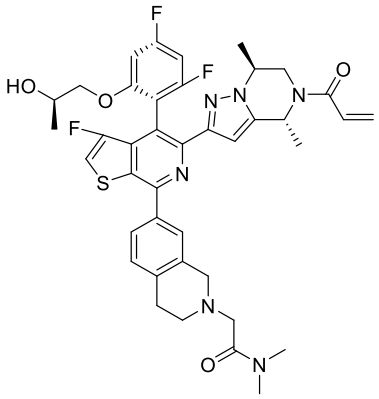
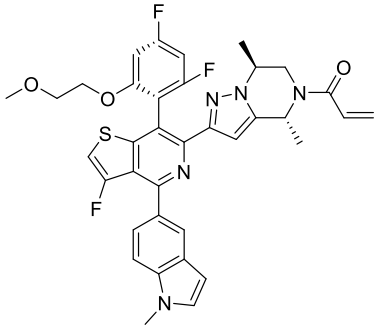
569		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,95 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 6,74 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,65 (d, J = 85,0 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,10 (d, J = 18,7 Hz, 3H), 3,95 (s, 4H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (d, J = 13,8 Hz, 3H).
570		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,72 (m, 3H), 6,36 - 6,14 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,21 - 4,07 (m, 3H), 4,03 - 3,94 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
571		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,24 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,70 (m, 3H), 6,36 - 6,16 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,47 (d, J = 3,8 Hz, 1H), 4,23 - 4,06 (m, 6H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,07 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

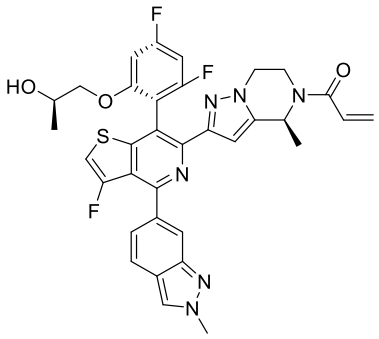
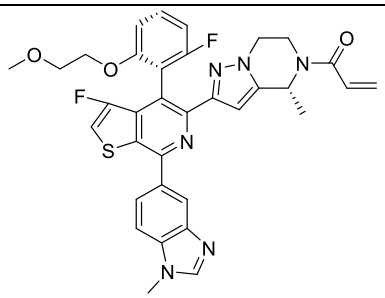
572		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,27 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,76 (m, 2H), 6,42 - 6,12 (m, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,48 - 5,32 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 5H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 3,98 - 3,89 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
573		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,44 - 8,38 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 6,35 - 6,16 (m, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,47 - 5,33 (m, 1H), 4,24 - 4,14 (m, 2H), 4,13 - 4,04 (m, 4H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
574		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 - 7,80 (m, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,50 - 7,40 (m, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,77 (m, 2H), 6,38 - 6,15 (m, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,48 - 5,35 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,18 (s, 2H), 4,14 - 4,04 (m, 1H), 3,97 - 3,88

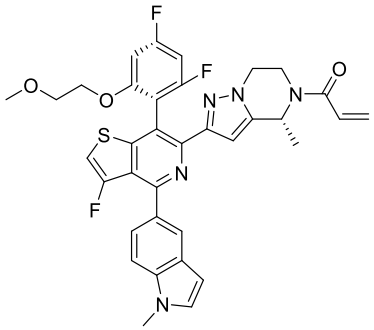
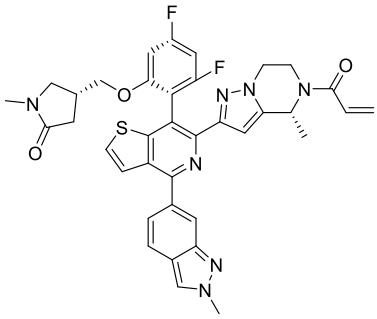
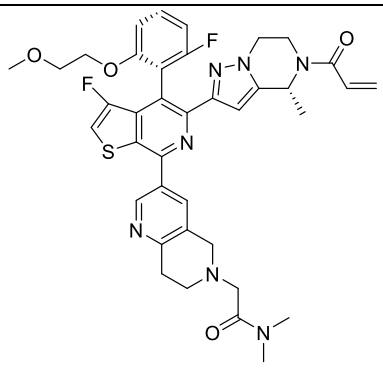
		(m, 1H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
575		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,56 (s, 1H), 8,48 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,7, 2,5 Hz, 1H), 8,06 – 8,02 (m, 1H), 7,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,67 (m, 3H), 6,28 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,28 – 4,05 (m, 6H), 4,00 – 3,90 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
576		LCMS m/z [M+1]: 710,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,28 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,91 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 2H), 4,76 (s, 2H), 4,49 (s, 2H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,06 (m, 3H), 3,85 (s, 2H), 3,49 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 3,04 (s, 3H), 1,52 – 1,35 (m, 3H).
577		LCMS m/z [M+1]: 620,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (d, J = 32,0 Hz, 1H), 8,37 – 8,25 (m, 3H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 – 7,71 (m, 3H), 7,59 – 7,35 (m, 1H), 6,88 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,39 (dd, J = 39,2, 19,2 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H),

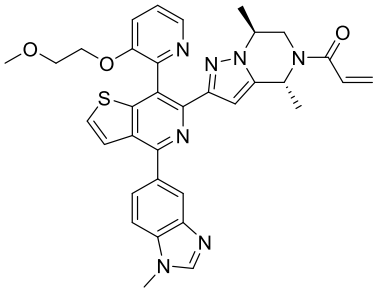
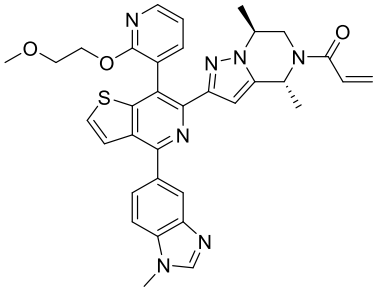
		5,77 – 5,54 (m, 1H), 4,71 (s, 1 H), 4,36 – 4,08 (m, 3H), 4,02 (s, 3H), 3,96 – 3,85 (m, 1H), 3,51 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,13 (d, J = 7,4 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,19 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
578		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,29 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,18 – 8,12 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,72 (m, 3H), 6,36 – 6,20 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,52 – 5,41 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,19 – 4,06 (m, 3H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
579		LCMS m/z [M+1]: 672,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 7,95 – 7,93 (m, 2H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,42(d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,87 (m, 2H), 6,75 – 6,67 (m, 2H), 6,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 5,75 – 5,51 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 – 3,80 (m, 4H), 1,46 - 1,44 (m, 3H), 1,35 - 1,33 (m, 3H), 1,00 (d, J = 2,4 Hz, 3H).

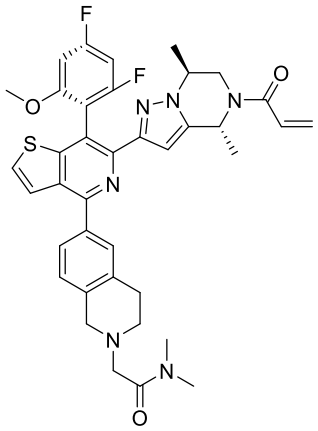
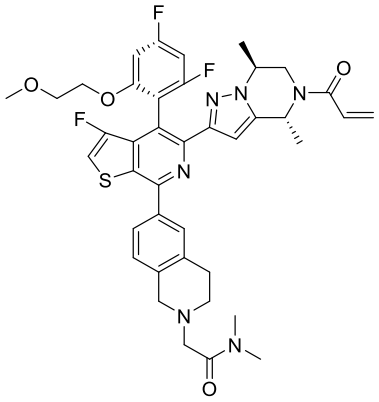
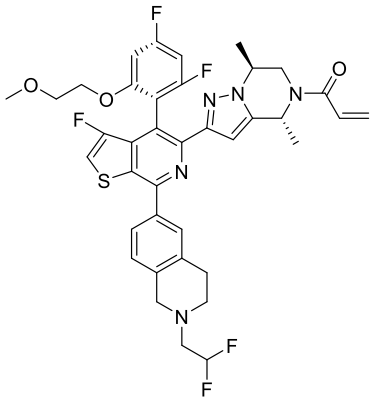
580		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,49 - 8,45 (m, 1H), 7,57 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 1H), 6,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 6,76 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,35 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,52 - 4,40 (m, 3H), 4,15 - 3,98 (m, 2H), 3,93 - 3,73 (m, 3H), 3,56 - 3,38 (m, 5H), 3,07 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 1,47 - 1,25 (m, 6H).
581		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,99 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,88 – 6,82 (m, 2H), 6,65 – 6,61 (m, 1H), 6,37 – 6,24 (m, 2H), 5,87 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,82 – 5,51 (m, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,29 – 4,23 (m, 1H), 3,92 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 3,86 – 3,81 (m, 2H), 3,59 – 3,40 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,99 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
582		LCMS m/z [M+1]: 738,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,44 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,61 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,25 – 5,92 (m, 2H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 89,6 Hz, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,25 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 3H), 3,91 (d, J = 15,4 Hz, 2H), 3,48 (t, J =

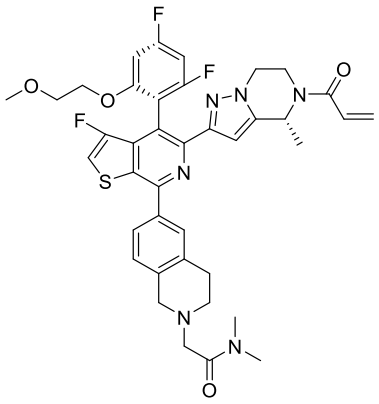
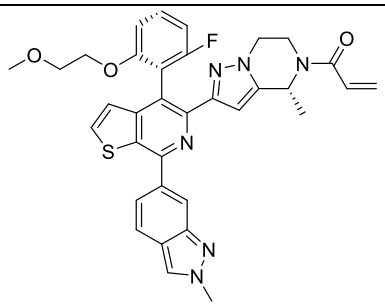
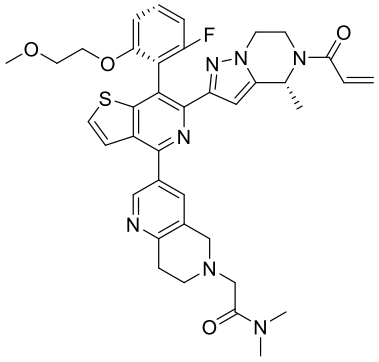
		4,6 Hz, 2H), 3,24 – 2,97 (m, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,46 (d, J = 24,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H).
583		LCMS m/z [M+1]: 738,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,61 (dd, J = 10,2, 8,1 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,23 – 5,93 (m, 2H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 87,7 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,33 – 4,20 (m, 1H), 4,16 – 3,98 (m, 3H), 3,92 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 3,48 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,26 – 3,00 (m, 6H), 2,62 (s, 3H), 1,46 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H).
584		LCMS m/z [M+1]: 759,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,92 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,77 (m, 2H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 6,33 - 6,22(m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,73 - 5,48 (m, 1H),4,22 - 4,14 (m, 1H), 4,12 – 3,96 (m, 3H), 3,93 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 3,41 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,19 – 3,12 (m, 5H), 3,07 – 3,01 (m, 5H), 2,98 (s, 3H), 1,51 - 1,36 (m,3H).
585		LCMS m/z [M+1]: 672,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 2H), 6,68 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 (d, J =

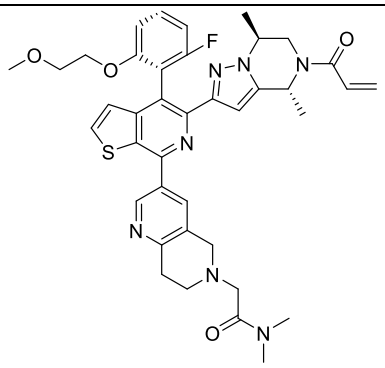
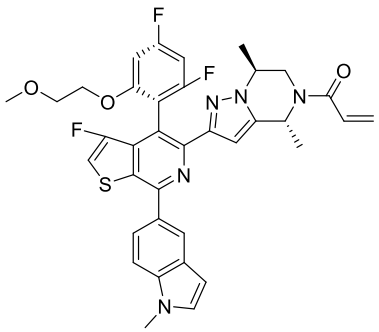
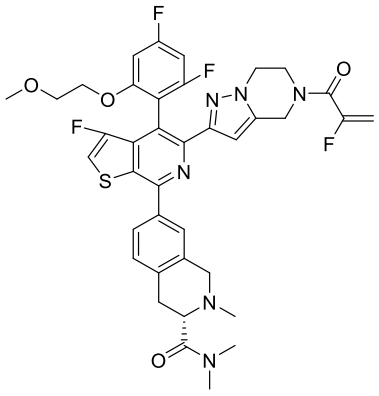
		10,4 Hz, 1H), 5,75 – 5,51 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,18 – 4,08 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,48 (d, J = 15,6 Hz, 2H), 3,14 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,36 (s, 3H).
586		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 2,0 Hz,, 1H), 6,92 – 6,76 (m, 3H), 6,27 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,8, 1,4 Hz, 1H), 5,70 – 5,50 (m, 1H), 4,42 – 4,39 (m, 0,5H), 4,29 (s, 3H), 4,22 (dd, J = 12,8, 2,6 Hz, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,82 (d, J = 5,3 Hz, 2H), 3,79 – 3,73 (m, 1,5H), 1,47 – 1,43 (m, 3H), 0,93 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
587		LCMS m/z [M+1]: 641,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,45 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,50 - 7,41 (m, 1H), 6,96 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 2H), 6,34 - 6,21 (m, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,71 - 5,33 (m, 1H), 4,51 - 4,33 (m, 1H), 4,29 - 4,22 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,16 - 4,00 (m, 3H), 3,83 - 3,64 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,47 - 1,29 (m, 3H).

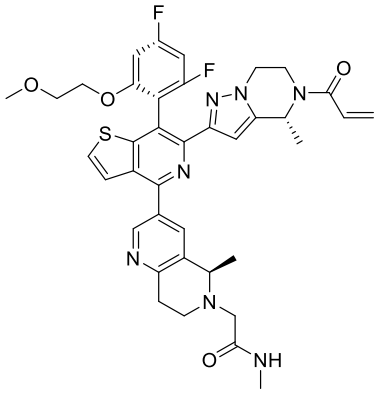
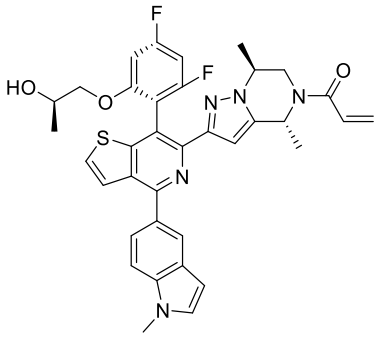
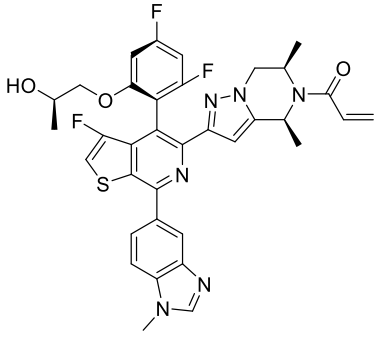
588		LCMS m/z [M+1]: 658,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,14 (s, 1H), 7,75 – 7,58 (m, 3H), 7,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 6,66 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73 - 5,45 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,36 – 4,27 (m, 1H), 4,22 – 4,03 (m, 3H), 3,92 (s, 3H), 3,75 (s, 1H), 3,47 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,52-1,31 (m, 3H).
589		LCMS m/z [M+1]: 694,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,12 – 8,04 (m, 2H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,29 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,77 – 5,49 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,41 – 4,30 (m, 4H), 4,20 (s, 1H), 4,09 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 4,00 (dd, J = 8,9, 4,0 Hz, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 2,95 (dd, J = 9,8, 2,9 Hz, 1H), 2,64 – 2,55 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,32 (dd, J = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 1,73 (dd, J = 17,0, 3,6 Hz, 1H), 1,52-1,31 (m, 3H).
590		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,52 - 7,39 (m, 1H), 6,95 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,73 (m, 2H), 6,38 - 6,21 (m, 1H), 5,88 - 5,77 (m, 2H), 5,70 - 5,31 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,48 (s, 2H), 4,45 - 4,34 (m, 1H), 4,29 -

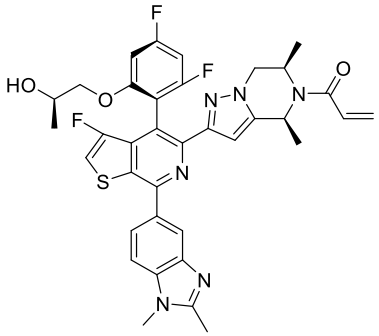
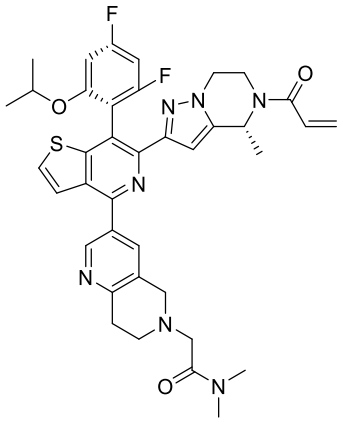
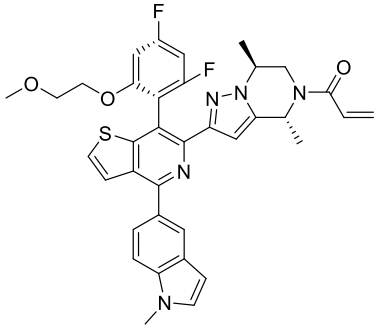
		4,21 (m, 1H), 4,17 - 3,98 (m, 3H), 3,94 - 3,63 (m, 3H), 3,53 - 3,40 (m, 5H), 3,06 (s, 3H), 3,05 (s, 6H), 1,49 - 1,27 (m, 3H).
591		LCMS m/z [M+1]: 620,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,77 (dd, J = 24,5, 8,3 Hz, 3H), 7,55 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 7,02 – 6,73 (m, 1H), 6,39 (s, 2H), 5,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,81 – 5,46 (m, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,26 – 4,12 (m, 1H), 4,03 (s, 4H), 3,96 – 3,72 (m, 2H), 3,48 (s, 1H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 3,12 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,49 (d, J = 23,0 Hz, 3H), 1,20 (s, 3H).
592		LCMS m/z [M+1]: 620,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,31 – 8,21 (m, 2H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 – 7,69 (m, 3H), 7,13 (m, J = 20,0, 7,3, 5,1 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,17 (d, J = 30,5 Hz, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,48 – 4,24 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,83 (s, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,12 (d, J = 2,0 Hz, 3H), 1,42 (s, 3H), 1,24 (d, J = 6,6 Hz, 3H).

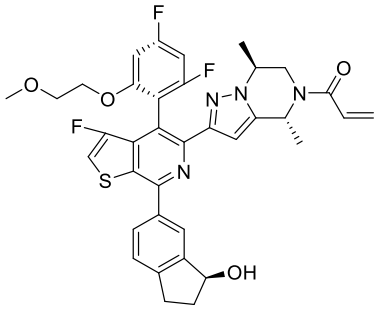
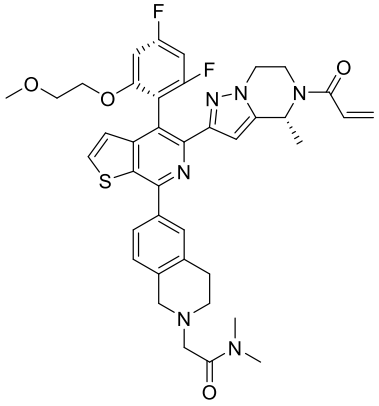
593		LCMS m/z [M+1]: 697,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,95 – 7,77 (m, 3H), 7,65 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,45 (s, 1H), 6,85 (d, J = 10,5 Hz, 2H), 6,67 (s, 1H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,86 – 5,78 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,87 (s, 3H), 4,66 (s, 2H), 4,43 (s, 3H), 3,85 (s, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,39 (s, 2H), 3,03 (s, 6H), 1,40 (s, 3H), 1,28 (s, 3H).
594		LCMS m/z [M+1]: 759,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,88 (d, J = 5,9 Hz, 2H), 7,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 83,4 Hz, 1H), 4,41 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,11 – 3,97 (m, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,47 (dd, J = 10,5, 5,5 Hz, 5H), 3,16 (s, 3H), 3,09 (d, J = 8,3 Hz, 5H), 2,99 (s, 3H), 2,93 (t, J = 5,9 Hz, 2H), 1,45 (d, J = 23,1 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
595		LCMS m/z [M+1]: 737,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,87 – 6,76 (m, 2H), 6,66 – 6,49 (m, 2H), 6,30 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 – 5,79 (m, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,22 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 4,06 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 3,99 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 3,84 (m, J = 32,0, 13,9, 8,9 Hz, 5H), 3,40 (m, J = 12,4, 5,5 Hz, 4H), 3,05 (s, 3H), 1,41

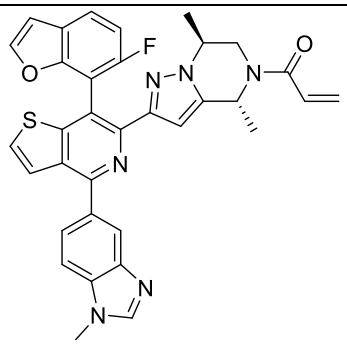
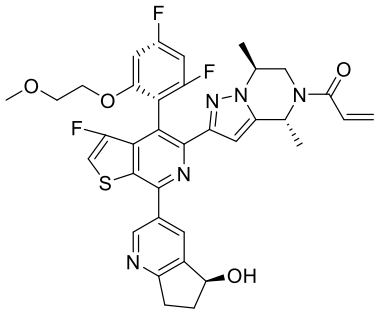
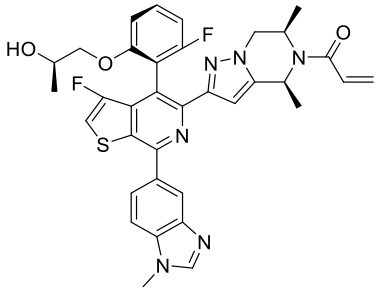
		(d, J = 19,4 Hz, 3H), 1,28 (s, 3H).
596		LCMS m/z [M+1]: 744,9 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 7,58 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 16,2, 8,2 Hz, 2H), 6,68 – 6,62 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,84 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 83,9 Hz, 1H), 4,68 (s, 2H), 4,46 (s, 3H), 4,27 – 4,22 (m, 1H), 4,14 – 4,01 (m, 3H), 3,78 (s, 2H), 3,46 (dd, J = 12,8, 8,4 Hz, 5H), 3,09 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 1,44 (s, 3H).
597		LCMS m/z [M+1]: 623,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,59 (q, J = 8,3 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 1H), 6,30 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,86 - 5,79 (m, 2H), 5,73 - 5,36 (m, 1H), 4,37 - 4,30 (m, 4H), 4,21 - 4,03 (m, 3H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,47 - 1,29 (m, 3H).
598		LCMS m/z [M+1]: 710,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,56 - 7,50 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 2H), 6,35 - 6,20 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,83 - 5,75 (m, 1H), 5,73 – 5,35 (m, 1H), 4,49 (s, 2H), 4,30 – 4,23 (m, 1H), 4,15 – 4,00 (m, 3H), 3,91 – 3,82 (m, 2H),

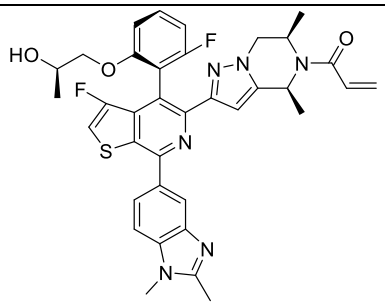
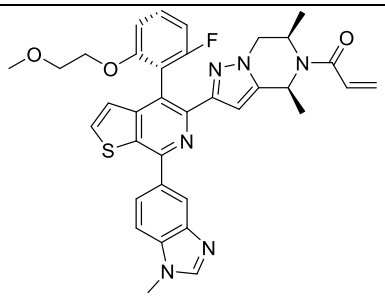
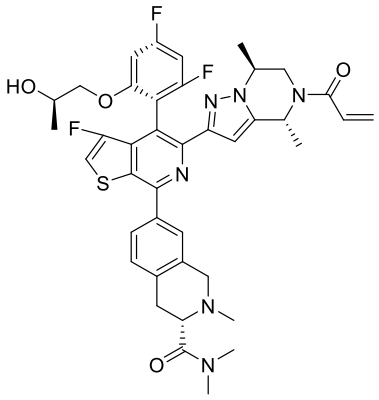
		3,50 (t, J = 6,24 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,10 – 3,00 (m, 9H), 1,55 – 1,37 (m, 3H).
599		LCMS m/z [M+1]: 724,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 7,99 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,50 - 7,44 (m, 1H), 7,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,87 - 5,80 (m, 1H), 5,73 - 5,40 (m, 1H), 4,54 – 4,41 (m, 3H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 4,03 – 3,92 (m, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 2H), 3,49 (t, J = 6,28 Hz, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 – 3,02 (m, 9H), 1,48 – 1,25 (m, 6H).
600		LCMS m/z [M+1]: 672,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H), 4,15 – 4,10 (m, 1H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,96 – 3,80 (m, 3H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,53 – 1,26 (m, 6H).
601		LCMS m/z [M+1]: 649,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 - 7,90 (m, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,79 - 6,72 (m, 1H), 6,64 - 6,52 (m, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,41 - 5,30 (m, 1H), 5,29 - 5,25 (m, 1H), 4,81 - 4,73 (m, 1H), 4,23 - 3,83 (m, 9H), 3,43 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,27 -

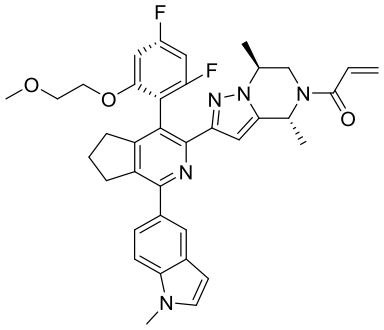
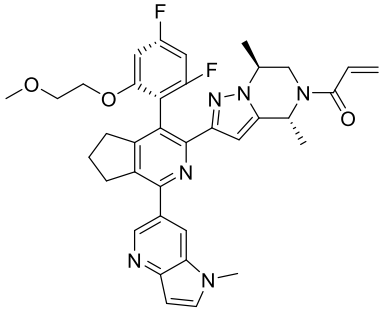
		3,10 (m, 5H), 3,05 (s, 3H), 3,01 (s, 3H), 2,45 (s, 3H).
602		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 6,74 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 85,3 Hz, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,25 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 4,19 – 4,02 (m, 5H), 4,00 – 3,62 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,4 Hz, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,85 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H).
603		LCMS m/z [M+1]: 654,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 – 7,65 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 19,1, 5,5 Hz, 2H), 6,32 (d, J = 15,8 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,98 – 3,88 (m, 4H), 3,87 – 3,68 (m, 3H), 1,48 (d, J = 18,1 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
604		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,36 -6,25 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,15 – 4,09 (m, 2H), 3,85 – 3,83 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,2 Hz, 3H),

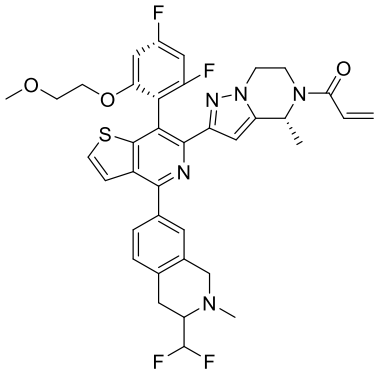
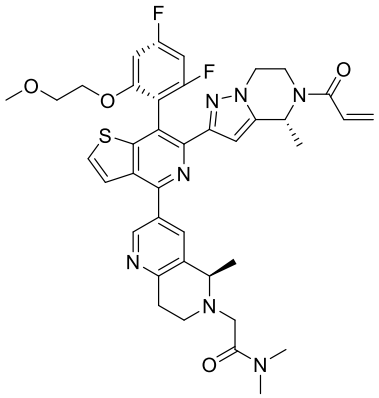
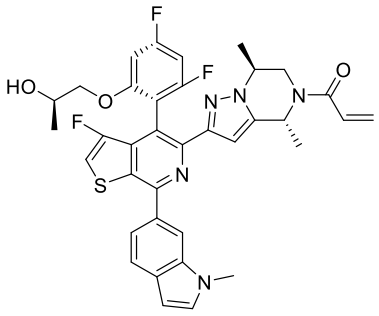
		1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
605		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,76 (m, 2H), 6,62 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 – 6,23 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,21 – 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,85 – 3,83 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 5,7 Hz, 3H).
606		LCMS m/z [M+1]: 712,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,74 – 6,63 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,77 – 5,49 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,61 – 4,52 (m, 1H), 4,49 (s, 3H), 4,28 – 4,19 (m, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,86 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,50 (t, J = 6,3 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,52-1,31 (m, 3H), 1,09 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
607		LCMS m/z [M+1]: 654,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,72 - 7,65 (m, 1H), 7,62 - 7,53 (m, 2H), 7,46 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,82 - 6,68 (m, 2H), 6,60 - 6,54 (m, 1H), 6,49 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,27 - 6,08 (m, 2H), 5,73 (d, J = 10,48 Hz, 1H), 5,68 - 5,35 (m, 1H), 4,35

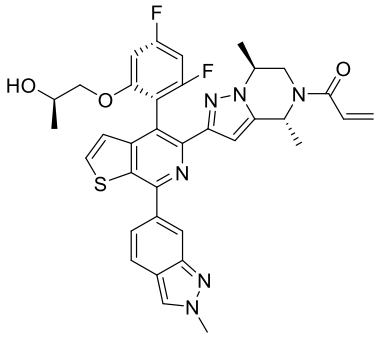
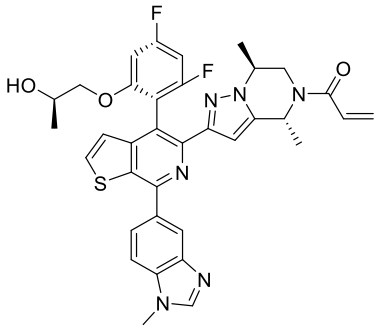
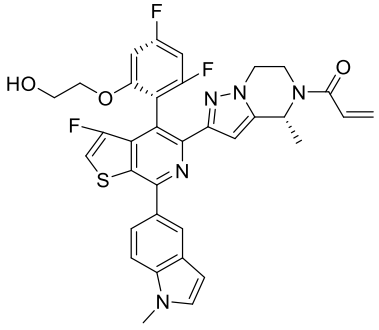
		- 4,25 (m, 1H), 4,04 – 3,87 (m, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 3H), 3,35 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,42 – 1,26 (m, 3H), 1,24 – 1,11 (m, 3H).
608		LCMS m/z [M+1]: 675,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 7,8 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 6,78 (d, J = 11,0 Hz, 2H), 6,63 - 6,54 (m, 1H), 6,28 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,72 - 5,40 (m, 1H), 5,28 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 4,12 - 3,93 (m, 2H), 3,42 (t, J = 4,2 Hz, 2H), 3,18 - 3,07 (m, 1H), 3,05 (s, 3H), 2,97 - 2,84 (m, 1H), 2,58 - 2,43 (m, 1H), 2,05 - 1,92 (m, 1H), 1,47 - 1,33 (m, 3H), 1,32 - 1,17 (m, 6H).
609		LCMS m/z [M+1]: 727 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,13 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 8,06 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,88 (dd, J = 20,1, 10,8 Hz, 2H), 6,73 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,44 (m, 1H), 4,88 – 4,82 (m, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,47 (s, 2H), 4,30 – 4,01 (m, 5H), 3,88 – 3,58 (m, 2H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 4H), 3,08 (s, 9H), 1,45 (s, 3H).

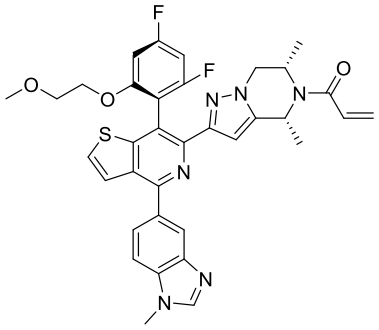
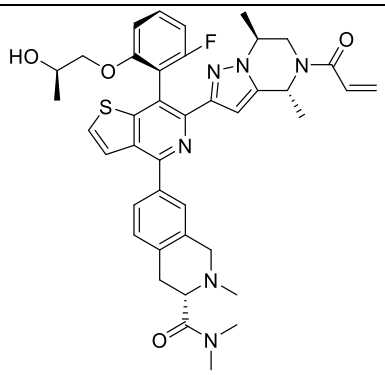
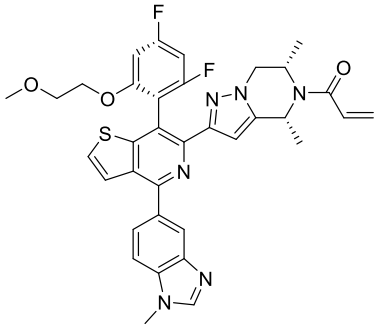
610		LCMS m/z [M+1]: 603 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 7,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 – 7,47 (m, 4H), 7,16 – 7,00 (m, 1H), 6,86 – 6,62 (m, 2H), 6,22 – 5,99 (m, 2H), 5,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,58 – 5,19 (m, 1H), 4,61 – 3,96 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,72 – 3,24 (m, 1H), 1,24 (s, 3H), 0,97 (d, J = 59,0 Hz, 3H).
611		LCMS m/z [M+1]: 676,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,99 (s, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,95-6,75 (m, 2H), 6,62 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 2H), 4,53 - 4,35 (m, 1H), 4,28 - 3,77 (m, 3H), 3,44 (t, J = 4,2 Hz, 3H), 3,26 - 3,14 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,84 - 2,66 (m, 1H), 2,30 - 2,11 (m, 1H), 1,55 - 1,36 (m, 3H), 1,36 - 1,18 (m, 3H).
612		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 15,2, 8,3 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 – 6,72 (m, 2H), 6,40 – 6,15 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,53 – 5,32 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,15 (s, 2H), 3,92 – 3,79 (m, 3H), 1,46 (d, J = 5,9 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,98 – 0,87 (m, 3H).

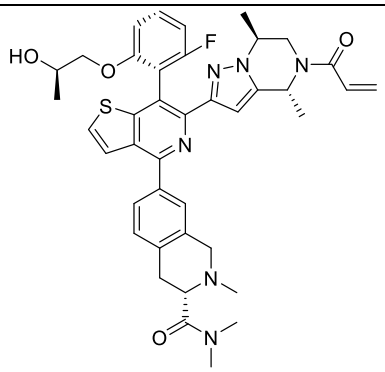
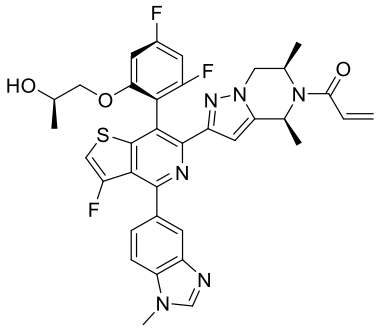
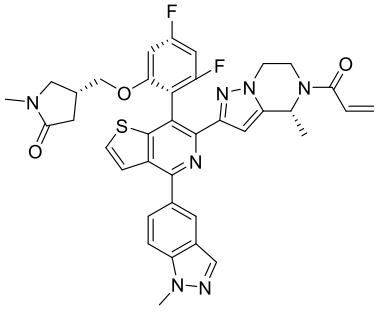
613		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 15,3, 8,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,72 (m, 2H), 6,43 – 6,14 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,51 – 5,33 (m, 1H), 4,15 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,91 – 3,78 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,99 – 0,87 (m, 3H).
614		LCMS m/z [M+1]: 637,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,51 - 8,45 (m, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 - 7,46 (m, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,77 (m, 2H), 6,39 - 6,15 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,48 - 5,33 (m, 1H), 4,26 - 4,16 (m, 5H), 4,15 - 4,07 (m, 1H), 3,97 - 3,88 (m, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
615		LCMS m/z [M+1]: 759,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,59 - 7,52 (m, 2H), 6,93 - 6,76 (m, 2H), 6,61 - 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,88 - 5,80 (m, 1H), 5,79 - 5,43 (m, 1H), 4,79 - 4,69 (m, 2H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,49 - 4,35 (m, 1H), 4,31 - 4,16 (m, 1H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 3,82 - 3,72 (m, 2H), 3,64 - 3,55

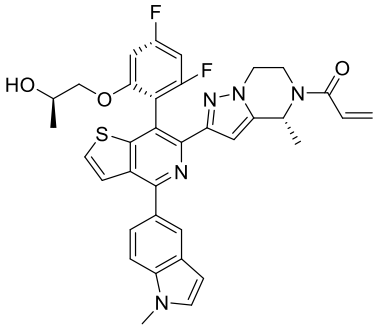
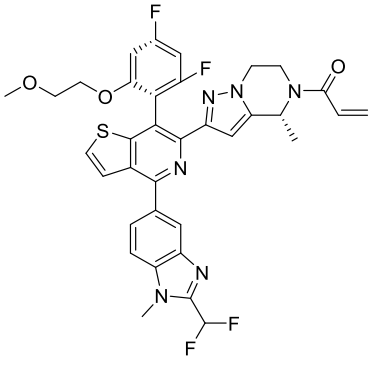
		(m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,11 - 3,07 (m, 6H), 1,53 - 1,37 (m, 3H), 1,30 - 1,22 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
616		LCMS m/z [M+1]: 638,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,72 – 7,64 (m, 2H), 7,40 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,96 – 6,74 (m, 3H), 6,69 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 81,2 Hz, 1H), 4,63 (s, 1H), 4,44 – 4,12 (m, 2H), 4,09 – 4,03 (m, 1H), 3,90 (d, J = 19,6 Hz, 4H), 3,55 (t, J = 4,1 Hz, 2H), 3,36 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,13 (dd, J = 16,9, 9,1 Hz, 1H), 3,02 – 2,94 (m, 1H), 2,27 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 1,39 (s, 6H).
617		LCMS m/z [M+1]: 639,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,20 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 8,17 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 3H), 6,63 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,58 (d, J = 89,9 Hz, 1H), 4,48 (s, 1H), 4,30 – 4,09 (m, 5H), 4,03 – 3,98 (m, 1H), 3,86 (d, J = 13,8 Hz, 1H), 3,54 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,38 (dd, J = 15,1, 7,5 Hz, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,02 – 2,93 (m, 1H), 2,81 – 2,72 (m, 1H), 2,25 – 2,16 (m, 2H), 1,39 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).

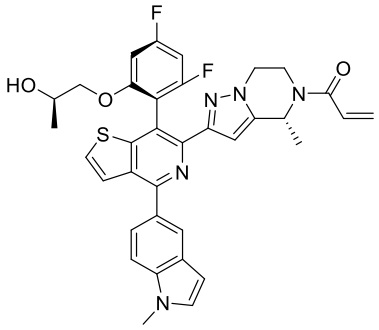
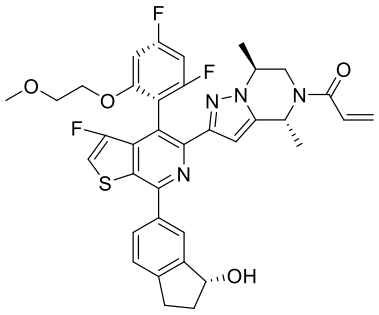
618		LCMS m/z [M+1]: 706,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 2H), 6,76 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,53 (td, J = 53,5, 2,7 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 84,8 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,53 – 3,96 (m, 6H), 3,60 – 3,35 (m, 5H), 3,19 (s, 3H), 3,07 (s, 3H), 1,45 (s, 3H).
619		LCMS m/z [M+1]: 742 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,18 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,82 (m, 2H), 6,80 – 6,68 (m, 1H), 6,31 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 81,6 Hz, 1H), 5,02 – 4,93 (m, 1H), 4,57 – 4,34 (m, 3H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,16 – 3,95 (m, 4H), 3,82 – 3,41 (m, 6H), 3,05 (d, J = 13,8 Hz, 9H), 1,91 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,44 (s, 3H).
620		LCMS m/z [M+1]: 672,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (s, 1H), 7,80 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,59 (s, 1H), 7,35 (s, 1H), 6,93 - 6,76 (m, 2H), 6,58 (s, 2H), 6,34 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,46 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,92 - 3,75 (m, 4H), 1,54 - 1,39 (m, 3H), 1,31 - 1,27 (m, 4H), 1,01 - 0,94 (m, 3H).

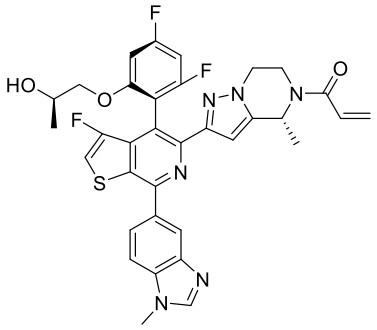
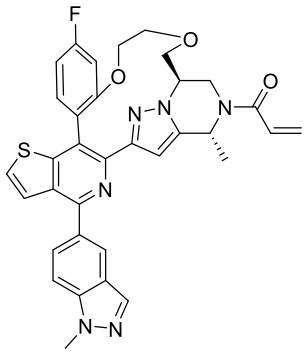
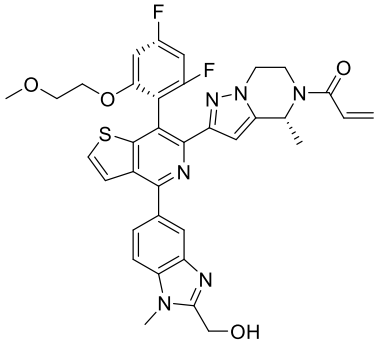
621		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 - 8,42 (m, 3H), 8,05(dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,78 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,96 - 6,81(m, 2H), 6,80 - 6,73 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H), 4,61 - 4,52 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,80 - 3,72 (m, 1H), 1,52 - 1,25 (m, 6H), 0,95 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
622		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34(s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,47(dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,12(d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,16(d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,81(m, 2H), 6,70 - 6,63 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,40 (m, 1H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,92 - 3,80 (m, 2H), 3,77 - 3,71 (m, 1H), 1,55 - 1,22 (m, 6H), 0,92 (d, J = 6,4 Hz, 3H)
623		LCMS m/z [M+1]: 644,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,74 – 6,67 (m, 2H), 6,36 – 6,24 (m, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,42 (m, 1H), 4,52 – 4,38 (m, 0,5H), 4,36 – 4,28 (m, 1H), 4,22 – 4,08 (m, 1H), 4,07 – 3,98

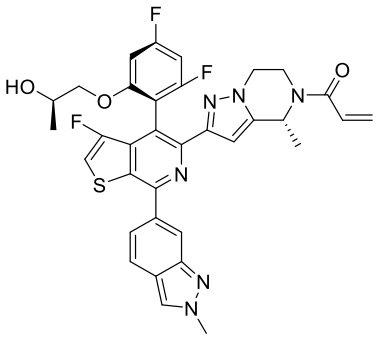
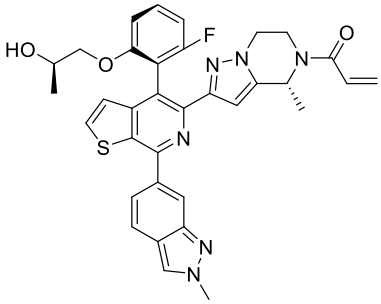
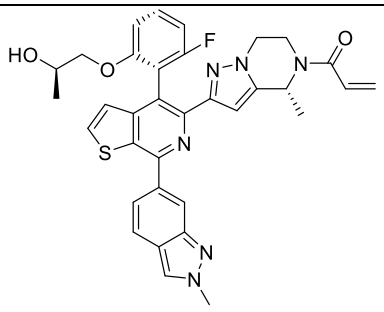
		(m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,84 – 3,70 (m, 0,5H), 3,68 – 3,56 (m, 2H), 1,50 – 1,34 (m, 3H).
624		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 2H), 8,02 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 – 7,67 (m, 3H), 6,86 (dd, J = 18,7, 8,5 Hz, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,32 (s, 2H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,25 – 4,06 (m, 3H), 4,06 – 3,95 (m, 4H), 3,47 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,08 (d, J = 0,6 Hz, 3H), 1,55 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
625		LCMS m/z [M+1]: 723,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,78 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,71 (s, 2H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 – 6,79 (m, 3H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 87,4 Hz, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,30 – 4,12 (m, 2H), 3,96 – 3,70 (m, 5H), 3,67 – 3,57 (m, 1H), 3,31 – 3,17 (m, 4H), 3,10 – 2,97 (m, 4H), 2,46 (s, 3H), 1,45 (d, J = 20,6 Hz, 3H), 1,29 (d, J = 11,9 Hz, 3H), 0,88 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
626		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (s, 2H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,70 – 7,57 (m, 3H), 6,74 (dd, J = 18,5, 8,9 Hz, 2H), 6,65 – 6,54 (m, 1H), 6,33 – 6,05 (m, 2H), 5,70 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,77 – 4,74 (m, 1H), 4,12 – 3,94 (m, 3H), 3,93 – 3,83 (m, 4H), 3,36 (t, J =

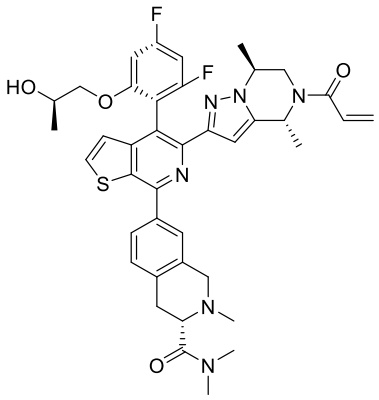
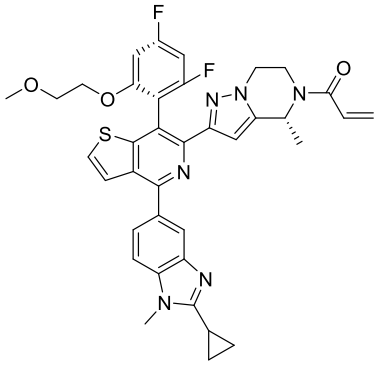
		4,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
627		LCMS m/z [M+1]: 723,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 11,1 Hz, 2H), 7,72 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,45 (m, 2H), 7,06 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,35 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,91 – 5,80 (m, 1H), 5,61 (d, J = 86,0 Hz, 1H), 4,96 (s, 1H), 4,82 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,25 (s, 1H), 4,04 – 3,72 (m, 4H), 3,63 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 3,38 (d, J = 9,5 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,42 (s, 3H), 1,30 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
628		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,29 (s, 1H), 8,29 – 8,23 (m, 1H), 8,16 – 8,09 (m, 1H), 8,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,4, 2,5 Hz, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,35 - 6,20 (m, 1H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,51 - 5,42 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,15 – 4,04 (m, 2H), 3,88 – 3,78 (m, 3H), 1,53 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
629		LCMS m/z [M+1]: 694,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,07 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,03 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (s, 2H), 6,74 (dd, J = 16,3, 10,7 Hz, 2H), 6,65 – 6,57 (m, 1H), 6,18 (d, J = 14,7 Hz, 2H), 5,72 (dd, J

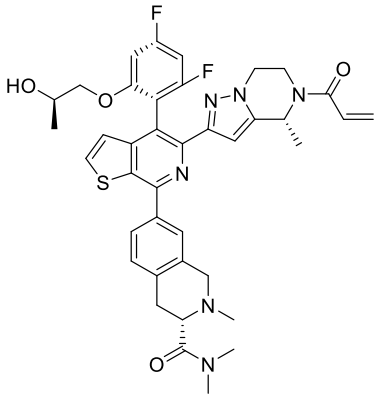
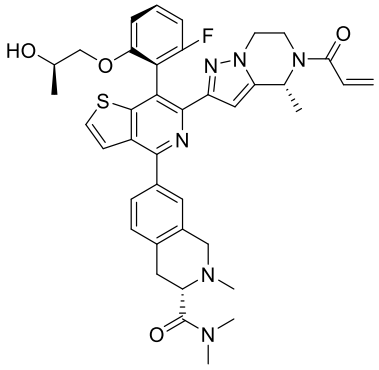
		= 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,70 - 5,44 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,32 (s, 1H), 4,13 – 3,94 (m, 5H), 3,89 – 3,82 (m, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,14 – 3,07 (m, 1H), 2,79 (dd, J = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 2,52 – 2,41 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,18 (dd, J = 17,0, 9,6 Hz, 1H), 1,78 (dd, J = 17,1, 5,5 Hz, 1H), 1,52-1,31 (m, 3H).
630		LCMS m/z [M+1]: 640,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,19 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 16,2, 5,6 Hz, 2H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,30 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,82 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 20,2 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,72 - 5,51 (m, 1H), 4,55 – 3,93 (m, 4H), 3,92 (s, 3H), 3,89 – 3,70 (m, 3H), 1,48 (d, J = 22,6 Hz, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
631		LCMS m/z [M+1]: 691,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 - 8,37 (m, 1H), 8,00 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,96 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,22 (t, J = 52,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,89 - 6,75 (m, 2H), 6,35 - 6,22 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,77 - 5,41 (m, 1H), 4,57 - 4,36 (m, 1H), 4,33 - 4,26 (m, 1H), 4,21 - 4,01 (m, 6H), 3,86 - 3,65 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,55 - 1,34 (m, 3H).

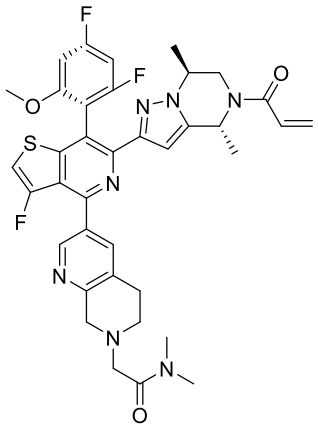
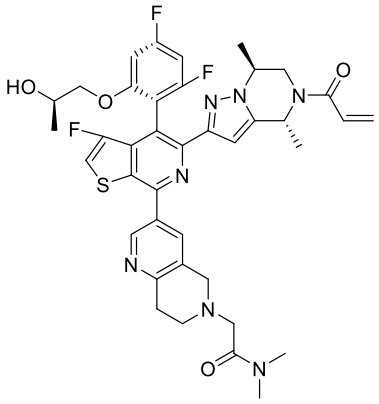
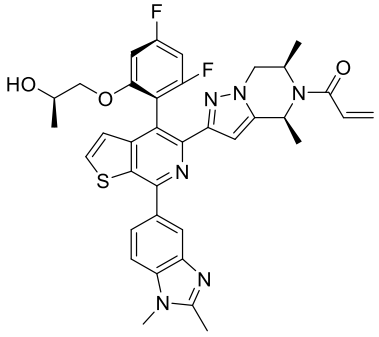
632		LCMS m/z [M+1]: 640,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,70 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (dd, J = 16,6, 5,6 Hz, 2H), 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,78 – 6,69 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,49 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 24,4 Hz, 2H), 5,71 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,61 - 5,40 (m, 1H), 4,38 – 3,84 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,75 – 3,53 (m, 4H), 1,36 (d, J = 21,6 Hz, 3H), 0,80 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
633		LCMS m/z [M+1]: 675,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 – 8,09 (m, 1H), 7,98 (dd, J = 7,8, 1,8 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,79 (m, 2H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,36 – 6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 5,71 - 5,50 (m, 1H), 5,31 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 4,48 - 4,50 (m, 1H), 4,24 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,13 – 3,98 (m, 1H), 3,90 - 3,78 (m, 1H), 3,49 – 3,44 (m, 2H), 3,21 - 3,10 (m, 1H), 3,08 (s, 3H), 2,98 – 2,88 (m, 1H), 2,59 - 2,50 (m, 1H), 2,08 – 1,97 (m, 2H), 1,49 - 1,38 (m, 3H), 1,34 – 1,30 (m, 4H).

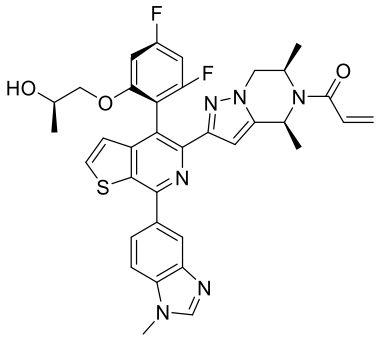
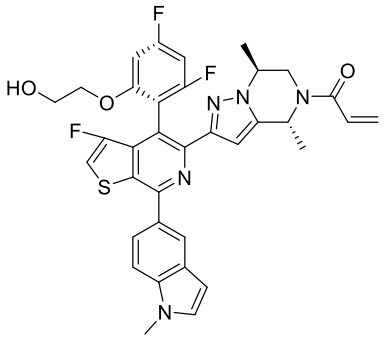
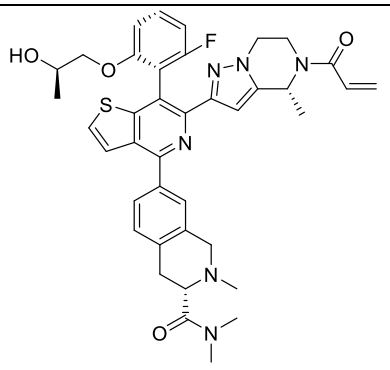
634		LCMS m/z [M+1]: 659,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,99 – 7,93 (m, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 1,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,67 – 7,52 (m, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,3 - 6,21 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 5,74 - 5,53 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,23 (dd, J = 12,9, 2,8 Hz, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 2H), 3,88 – 3,68 (m, 4H), 1,50 - 1,37 (m, 3H), 0,97 – 0,89 (m, 3H).
635		LCMS m/z [M+1]: 621,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51- 8,38 (m, 1H), 8,28 - 8,20 (m, 1H), 8,14 (d, J = 6,0 Hz, 0,65H), 8,04 (d, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,93 - 7,71 (m, 3H), 7,32 - 7,25 (m, 0,32H), 7,20 - 7,12 (m, 0,32H), 7,10 - 6,75 (m, 3H), 6,40 - 6,20 (m, 1H), 5,95 - 5,80 (m, 2H), 5,80 - 5,35 (m, 1H), 4,75 - 4,65 (m, 1H), 4,60 - 4,30 (m, 0,61H), 4,21 - 4,18 (m, 3H), 4,15 - 4,00 (m, 0,61H), 4,00 - 3,80 (m, 3H), 3,80 - 3,40 (m, 2H), 3,25 - 3,05 (m, 0,42H), 1,60 - 1,25 (m, 3H).
636		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 6,33 - 6,21 (m, 1H), 6,17 - 6,10 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,7,

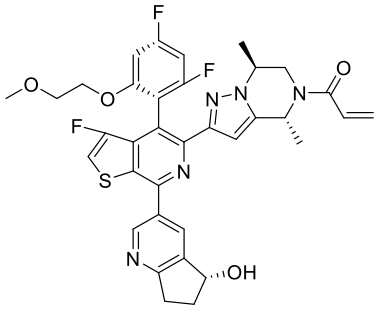
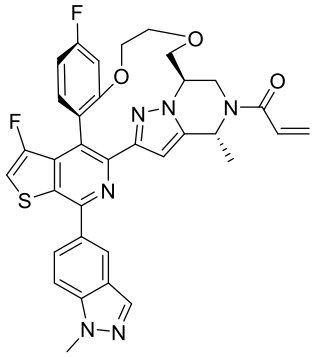
		1,9 Hz, 1H), 5,70 - 5,48 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,55 - 4,31 (m, 1H), 4,23 (dd, J = 12,5, 3,0 Hz, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 6H), 3,82 - 3,67 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,50 - 1,34 (m, 3H).
637		LCMS m/z [M+1]: 659,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,75 (m, 2H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 6,29 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73 - 5,59 (m, 1H), 5,54 - 5,41 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,13 - 3,96 (m, 2H), 3,88 – 3,67 (m, 4H), 1,50 - 1,38 (m, 3H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
638		LCMS m/z [M+1]: 623,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 3H), 8,06 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 7,1 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 15,2, 8,3 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,99 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,92 (d, J = 4,1 Hz, 1H), 5,88 – 5,82 (m, 1H), 5,59 (d, J = 77,8 Hz, 1H), 4,65 – 4,25 (m, 5H), 4,17 (s, 1H), 3,94 – 3,67 (m, 4H), 1,41 (s, 3H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
639		LCMS m/z [M+1]: 623,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,85 – 7,79 (m, 3H), 7,36 (dd, J = 15,1, 8,1 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,87 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73 (t, J = 8,6 Hz,

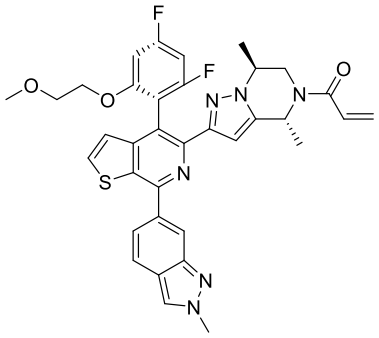
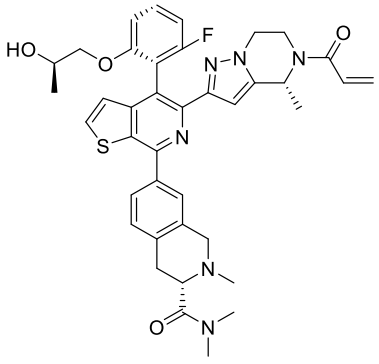
		2H), 6,20 (s, 1H), 5,92 (s, 1H), 5,71 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,45 (d, J = 79,1 Hz, 1H), 4,37 – 4,09 (m, 5H), 3,91 (s, 1H), 3,69 (ddd, J = 17,6, 10,1, 4,0 Hz, 4H), 1,30 (s, 3H), 0,81 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
640		LCMS m/z [M+1]: 741,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 2H), 6,72 – 6,60 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,89 – 5,81 (m, 1H), 5,75-5,45 (m, 1H), 4,96 – 4,89 (m, 1H), 4,80 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,52 – 4,34 (m, 1H), 3,94-3,72 (m, 2H), 3,78-3,66 (m, 1H), 3,66 – 3,55 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,10 (s, 6H), 1,57 – 1,37 (m, 3H), 1,34 – 1,18 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,3 Hz, 3H).
641		LCMS m/z [M+1]: 681,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,90 (t, J = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,94 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,89 - 6,79 (m, 1H), 6,77 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,44 (m, 1H), 4,26 (dd, J = 12,4, 3,0 Hz, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,15 - 4,00 (m, 3H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 1,62 - 1,54 (m, 2H), 1,49 - 1,36 (m, 5H).

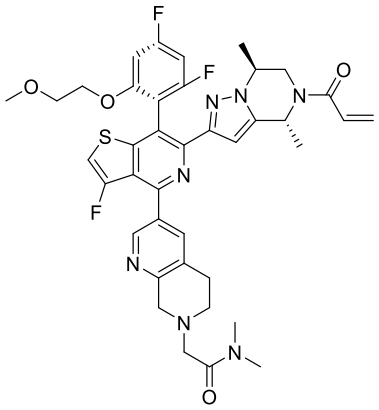
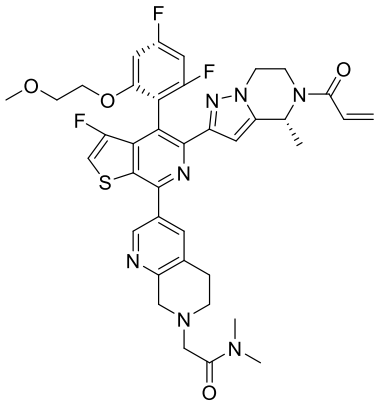
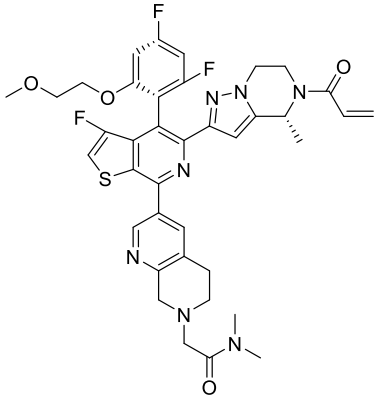
642		LCMS m/z [M+1]: 727,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,10 - 8,03 (m, 2H), 7,58 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 1H), 4,96 - 4,89 (m, 1H), 4,83 - 4,59 (m, 3H), 4,26 (dd, J = 12,8, 2,9 Hz, 1H), 4,08 (s, 1H), 3,86 - 3,56 (m, 5H), 3,37 - 3,32 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,09 (d, J = 1,1 Hz, 6H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 0,91 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
643		LCMS m/z [M+1]: 709,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,77 – 7,70 (m, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 15,2, 8,3 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,30 (d, J = 13,9 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 79,3 Hz, 1H), 4,20 (d, J = 15,5 Hz, 2H), 4,00 – 3,70 (m, 6H), 3,31 – 3,21 (m, 5H), 3,13 – 2,99 (m, 5H), 2,48 (d, J = 12,5 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,90 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

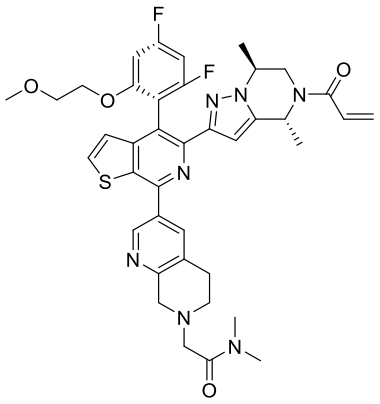
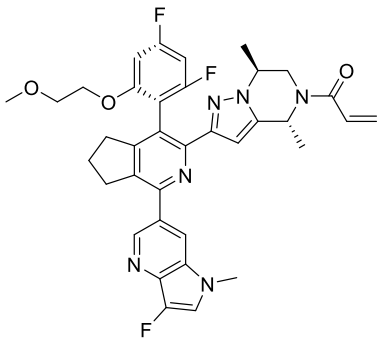
644		LCMS m/z [M+1]: 716,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,91 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,74 - 6,65 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 5,77 - 5,48 (m, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,38 (s, 1H), 3,89 - 3,73 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 3,41 (t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,06 (d, J = 2,4 Hz, 6H), 1,55 - 1,36 (m, 3H), 1,31 - 1,18 (m, 3H).
645		LCMS m/z [M+1]: 760,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,75 (m, 2H), 6,62 – 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,27 – 6,20 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,15 (m, 0,5H), 4,00 (s, 2H), 3,92 – 3,70 (m, 4H), 3,61 (s, 2H), 3,50 – 3,40 (m, 0,5H), 3,23 – 3,15 (m, 2H), 3,15 – 3,08 (m, 5H), 2,99 (s, 3H), 1,55 – 1,37 (m, 3H), 1,30 – 1,18 (m, 3H).
646		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,45 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 – 6,64 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,18 – 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,88 – 3,76 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

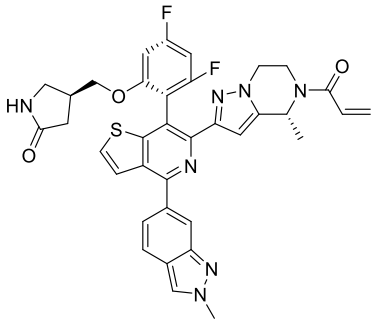
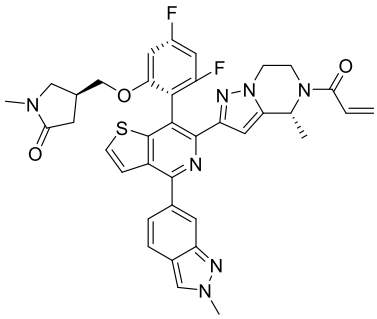
647		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 – 6,65 (m, 3H), 6,28 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,18 – 4,12 (m, 2H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
648		LCMS m/z [M+1]: 658,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,83 (m, 2H), 6,71 – 6,66 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,86 – 5,83 (m, 1H), 5,79 – 5,51 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,31 – 4,23 (m, 1H), 4,05 – 4,00 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,94 – 3,83 (m, 1H), 3,64 – 3,60 (m, 2H), 1,42 (s, 3H), 1,34 (s, 3H).
649		LCMS m/z [M+1]: 709 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,80 (d, J = 9,3 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,7 Hz, 2H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 15,1, 8,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,18 (d, J = 107,5 Hz, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,57 (d, J = 78,9 Hz, 1H), 4,48 – 4,01 (m, 2H), 3,98 – 3,87 (m, 4H), 3,75 (dt, J = 10,0, 5,2 Hz, 2H), 3,32 – 3,21 (m, 5H), 3,15 – 2,96 (m, 5H), 2,52

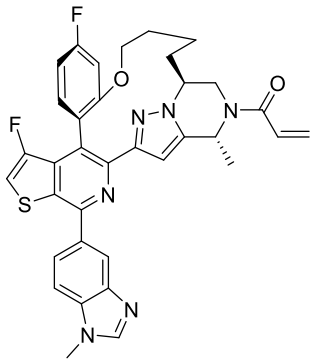
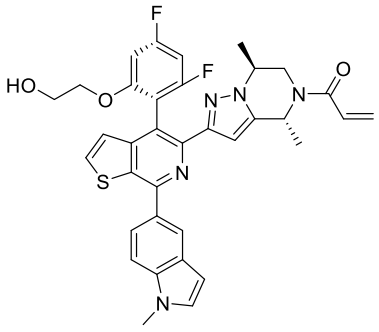
		– 2,43 (m, 3H), 1,41 (s, 3H), 0,91 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
650		LCMS m/z [M+1]: 676,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88-6,77 (m, 2H), 6,59 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,21-6,14 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 2,0 Hz, 1H), 5,74-5,58 (m, 1H), 5,36 (t, J = 6,5 Hz, 1H), 4,74-4,54 (m, 1H), 4,43-4,38 (m, 1H), 4,32- 4,16 (m, 1H), 4,11- 4,04 (m, 1H), 4,03-3,96 (m, 1H), 3,92- 3,76 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,26-3,19 (m, 1H), 3,07 (s, 3H), 3,06- 2,99 (m, 1H), 2,70-2,58 (m, 1H), 2,14-2,03 (m, 1H), 1,50- 1,38 (m, 3H), 1,30- 1,23 (m, 3H).
651		LCMS m/z [M+1]: 639,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,57 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,93 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,47 - 7,42 (m, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,69 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,40 - 6,20 (m, 1H), 5,90 - 5,35 (m, 3H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,50 - 4,35 (m, 0,5H), 4,18 (s, 3H), 4,15 - 4,00 (m, 0,5H), 4,00 - 3,85 (m, 3H), 3,75 - 3,40 (m, 3H), 1,55 - 1,25 (m, 4H).

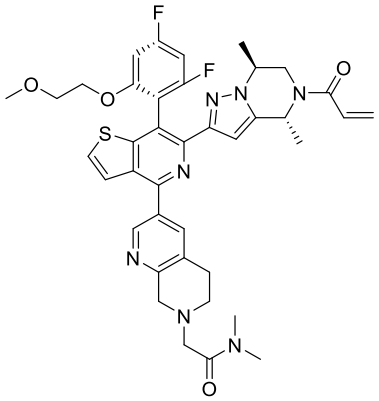
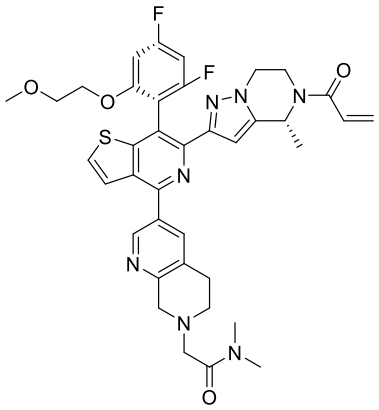
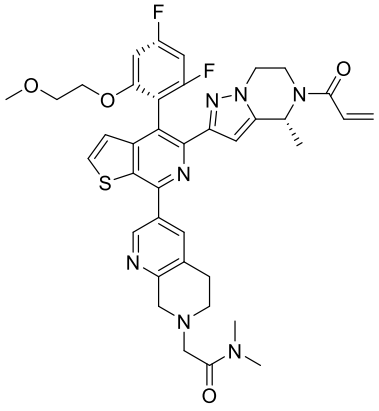
652		LCMS m/z [M+1]: 655,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,93 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 1,2 Hz, 2H), 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,81 (m, 2H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,25 - 6,18 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,7, 1,9 Hz, 1H), 5,73 - 5,49 (m, 1H), 4,77 - 4,61 (m, 1H), 4,43 - 4,37 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,01 - 3,93 (m, 1H), 3,91 - 3,75 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,50 - 1,39 (m, 3H), 1,31 – 1,26 (m, 3H).
653		LCMS m/z [M+1]: 709,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 8,07 (s, 2H), 7,56 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,51 – 7,45 (m, 1H), 7,10 (s, 1H), 6,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,27 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,80 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,92 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,62 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,24 (d, J = 12,6 Hz, 1H), 4,09 (s, 1H), 3,77 (m, J = 24,1, 11,3, 6,3 Hz, 4H), 3,59 (dd, J = 17,7, 5,3 Hz, 1H), 3,33 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,08 (s, 6H), 1,37 (s, 3H), 0,88 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

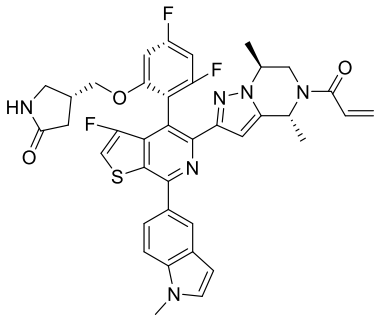
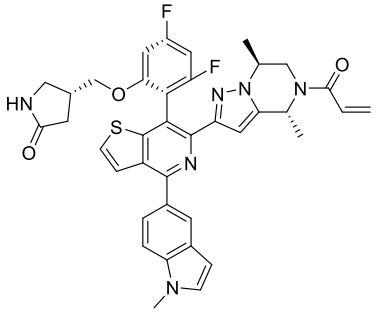
654		LCMS m/z [M+1]: 760,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,38 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,94 - 6,80 (m, 2H), 6,73 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,37 - 6,23 (m, 2H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,5 Hz, 1H), 5,78 - 5,43 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 2H), 3,83 - 3,68 (m, 2H), 3,49 - 3,37 (m, 4H), 3,09 - 3,03 (m, 9H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 1,28 (d, J = 3,9 Hz, 3H).
655		LCMS m/z [M+1]: 716,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,05 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,76 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,60 (td, J = 9,1, 1,9 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,78 - 5,45 (m, 1H), 4,45 - 4,37 (m, 1H), 3,95 (s, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,13 - 3,09 (m, 2H), 2,98 (s, 3H), 2,98 - 2,94 (m, 2H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,33 - 1,22 (m, 3H).
656		LCMS m/z [M+1]: 746,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,52 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 - 6,78 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 5,73 - 5,42 (m, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,24 (dd, J = 12,5, 2,8 Hz, 3H), 4,16 - 3,97 (m, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,48 - 3,39 (m, 4H), 3,09 -

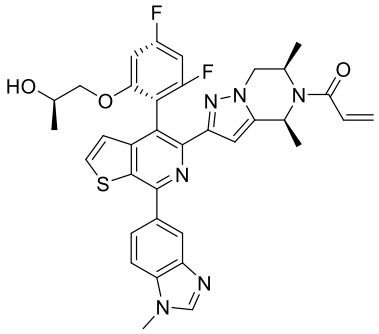
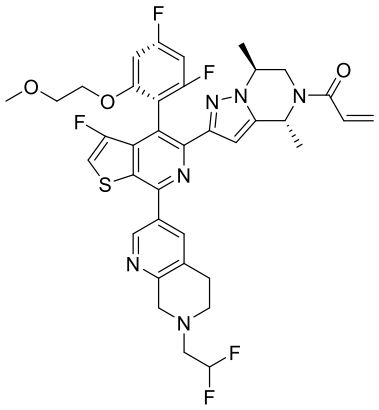
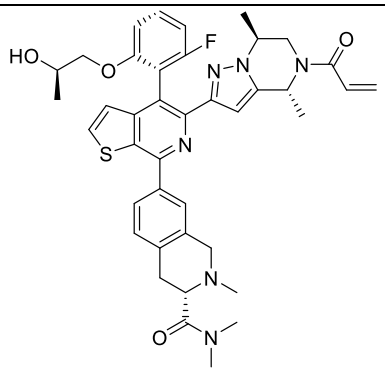
		3,04 (m, 10H), 1,50 - 1,36 (m, 3H).
657		LCMS m/z [M+1]: 742,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,10 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,96 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,68 (td, J = 9,1, 2,0 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,48 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 1H), 4,02 - 3,91 (m, 3H), 3,86 (s, 1H), 3,59 (s, 2H), 3,43 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,14 (s, 5H), 3,04 (s, 3H), 2,99 (s, 5H), 1,53 - 1,37 (m, 3H), 1,34 - 1,24 (m, 3H).
658		LCMS m/z [M+1]: 657,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,84 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,54 (dd, J = 2,3, 0,8 Hz, 1H), 6,80 (dd, J = 31,5, 11,8 Hz, 2H), 6,56 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,39 (m, 1H), 4,47 – 4,35 (m, 1H), 4,29 – 4,07 (m, 2H), 3,97 (dt, J = 10,9, 4,0 Hz, 1H), 3,90 – 3,73 (m, 4H), 3,53 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25 (dd, J = 7,5, 3,7 Hz, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,96 – 2,85 (m, 1H), 2,76 – 2,66 (m, 1H), 2,13 (dt, J = 11,4, 7,5 Hz, 2H), 1,41 (d, J = 22,7 Hz, 3H), 1,27 (d, J = 9,7 Hz, 3H).

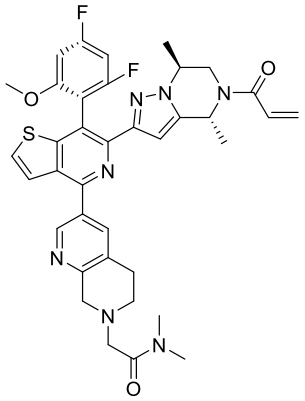
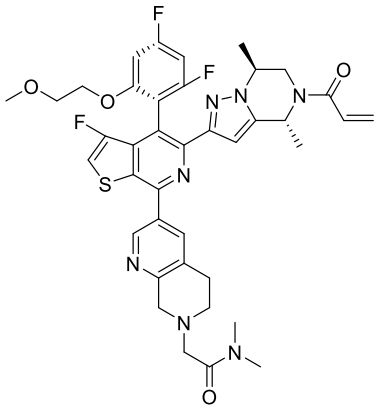
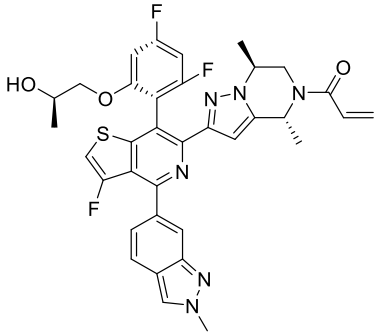
659		LCMS m/z [M+1]: 680,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,10 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,52 (m, 1H), 4,53 – 4,26 (m, 5H), 4,26 – 4,04 (m, 2H), 4,03 – 3,65 (m, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,83 (dd, J = 10,1, 4,2 Hz, 1H), 2,73 – 2,61 (m, 1H), 2,21 (dd, J = 17,1, 9,8 Hz, 1H), 1,81 (dd, J = 17,1, 5,0 Hz, 1H), 1,52 - 1,35 (m, 3H).
660		LCMS m/z [M+1]: 694,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,50 (m, 1H), 4,54 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,29 (m, 4H), 4,25 – 4,06 (m, 2H), 3,94 (dd, J = 9,1, 3,9 Hz, 1H), 3,77 (s, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 2,85 (dd, J = 10,2, 3,4 Hz, 1H), 2,64 – 2,53 (m, 1H), 2,33 (dd, J = 16,9, 10,2 Hz, 1H), 2,16 (s, 3H), 1,88 (dd, J = 17,0, 3,7 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 3H).

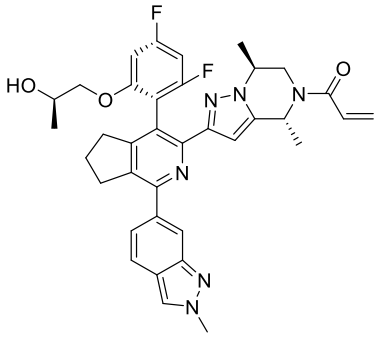
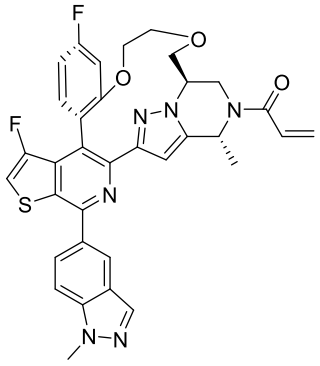
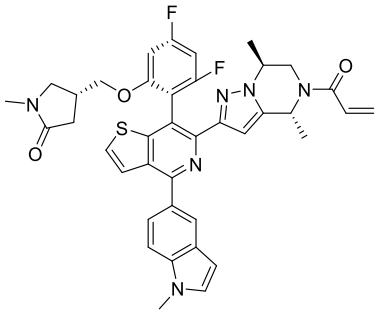
661		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,37 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,94 (m, 3H), 6,41 – 6,28 (m, 1H), 5,90 – 5,81 (m, 1H), 5,68 (d, J = 19,7 Hz, 1H), 5,61 – 5,37 (m, 2H), 4,85 - 4,79 (m, 1H), 4,56 – 4,47 (m, 1H), 4,33 – 4,26 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,16 – 4,07 (m, 1H), 3,71 - 3,65 (m, 1H), 2,03 – 1,92 (m, 2H), 1,76 – 1,66 (m, 1H), 1,47 – 1,31 (m, 5H).
662		LCMS m/z [M+1]: 640,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,92 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,66 – 6,58 (m, 2H), 6,35 - 6,21 (m, 2H), 5,84 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,72 - 5,57 (m, 1H), 4,77 - 4,65 (m, 1H), 4,45 - 4,38 (m, 1H), 4,27 - 4,17 (m, 1H), 4,05 – 3,99 (m, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,87 - 3,76 (m, 1H), 3,68 – 3,62 (m, 1H), 3,60 – 3,54 (m, 1H), 3,49 – 3,40 (m, 1H), 1,53 - 1,42 (m, 3H), 1,29 - 1,21 (m, 3H).

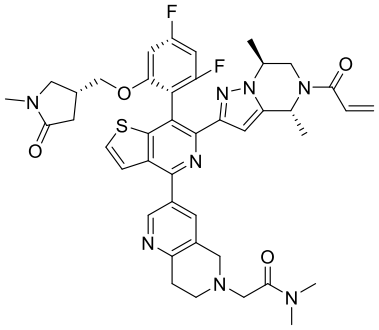
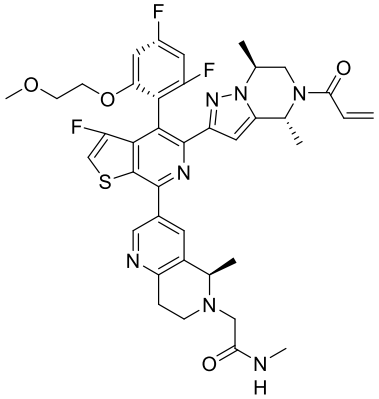
663		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 – 6,83 (m, 2H), 6,72 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,64 (d, J = 86,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 4,17 – 4,01 (m, 2H), 3,99 – 3,62 (m, 3H), 3,46 (t, J = 4,7 Hz, 4H), 3,15 – 2,96 (m, 9H), 1,45 (s, 3H), 1,33 (s, 3H).
664		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,99 – 6,81 (m, 2H), 6,75 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,1 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,91 – 5,80 (m, 1H), 5,62 (d, J = 83,6 Hz, 1H), 4,73 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,45 (s, 1H), 4,30 – 4,20 (m, 1H), 4,18 – 3,98 (m, 3H), 3,79 (s, 3H), 3,51 – 3,37 (m, 4H), 3,16 – 2,88 (m, 9H), 1,45 (s, 3H).
665		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,31 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 85,7 Hz, 1H), 4,74 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,31 – 4,20 (m, 1H), 4,18 – 3,97 (m, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,53 – 3,40 (m, 4H), 3,16

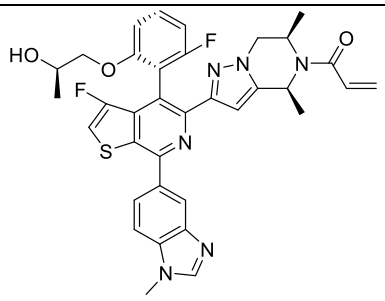
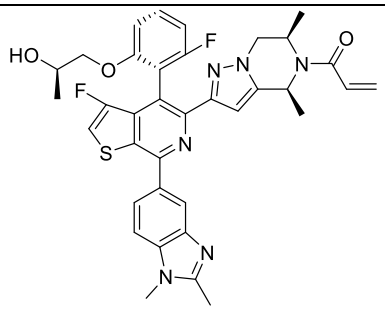
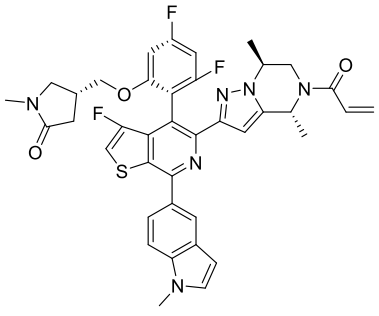
		– 2,96 (m, 9H), 1,45 (s, 3H).
666		LCMS m/z [M+1]: 711,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,04 – 8,00 (m, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 2H), 6,78 – 6,68 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,1 Hz, 1H), 5,78 – 5,46 (m, 1H), 4,60 – 4,50 (m, 1H), 4,32 – 4,20 (m, 0,5H), 4,04 – 3,78 (m, 5,5H), 3,28 – 3,22 (m, 1H), 2,84 (dd, J = 10,1, 4,5 Hz, 1H), 2,74 – 2,62 (m, 1H), 2,25 (dd, J = 17,1, 9,6 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 17,1, 5,3 Hz, 1H), 1,52 – 1,26 (m, 6H).
667		LCMS m/z [M+1]: 693,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,00 - 6,83 (m, 3H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,36 - 6,30 (m, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 1,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,50 (m, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 0,5H), 4,01 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,90 - 3,80 (m, 0,5H), 3,26 (s, 1H), 2,80 - 2,75 (m, 1H), 2,75 - 2,60 (m, 1H), 2,26 - 2,19 (m, 1H), 1,72 - 1,65 (m, 1H), 1,55 - 1,30 (m, 6H).

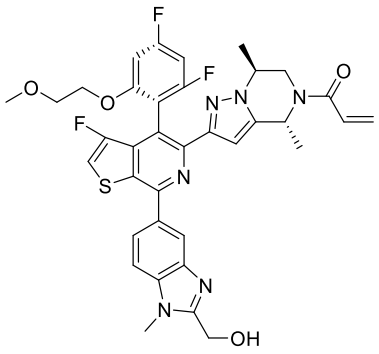
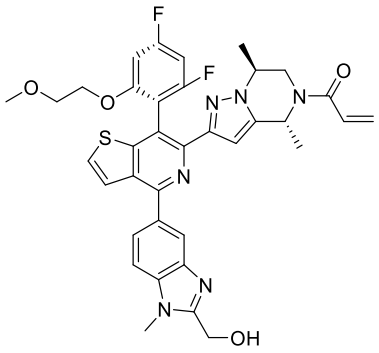
668		LCMS m/z [M+1]: 655,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,49 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,89 – 6,67 (m, 3H), 6,28 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,56 – 5,43 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,21 – 4,15 (m, 2H), 3,83 – 3,70 (m, 3H), 1,51 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,93 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
669		LCMS m/z [M+1]: 739,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,26 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 7,62 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,85 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 6,69 – 6,60 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 35,4, 19,0 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,89 – 5,84 (m, 1H), 5,71 (d, J = 25,6 Hz, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,50 (d, J = 33,2 Hz, 3H), 4,32 – 3,86 (m, 4H), 3,74 – 3,55 (m, 3H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,36 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 3,10 (s, 3H), 1,46 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 1,33 (s, 3H).
670		LCMS m/z [M+1]: 723 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 2H), 6,35 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,43 (m, 1H), 4,99 – 4,93 (m, 1H), 4,83 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,00 – 3,57 (m, 5H), 3,54 – 3,36

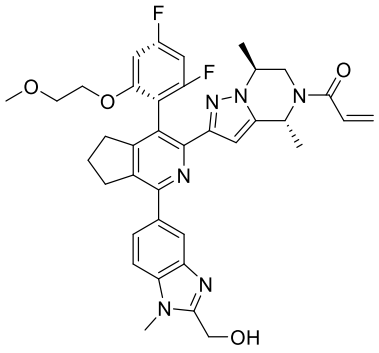
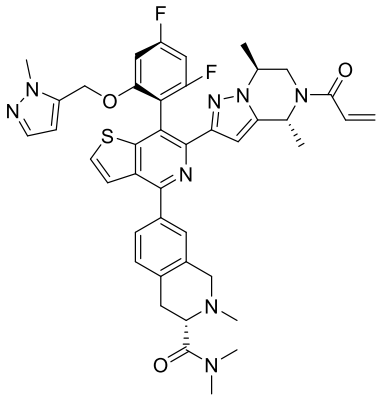
		(m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,13 (d, J = 1,0 Hz, 6H), 1,44 (d, J = 21,8 Hz, 3H), 1,31 (s, 3H), 0,94 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
671		LCMS m/z [M+1]: 698,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,07 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 6,67 (m, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,85 – 5,80 (m, 1H), 5,71 (s, 1H), 4,69 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,99 – 3,60 (m, 6H), 3,42 (s, 2H), 3,05 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,41 (s, 3H), 1,27 (s, 3H).
672		LCMS m/z [M+1]: 760,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,51 (s, 1H), 7,60 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (t, J = 12,4 Hz, 2H), 6,62 (dd, J = 10,1, 8,3 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 87,8 Hz, 1H), 4,71 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 4,39 – 4,17 (m, 1H), 4,09 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 4,03 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 3,79 (d, J = 16,8 Hz, 3H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 4H), 3,10 – 3,05 (m, 9H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
673		LCMS m/z [M+1]: 673,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 – 8,34 (m, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,97 – 7,89 (m, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,00 – 6,66 (m, 3H), 6,42 – 6,24 (m, 2H), 5,85 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 5,77 – 5,43 (m, 1H), 4,54 – 4,43 (m, 1H), 4,39

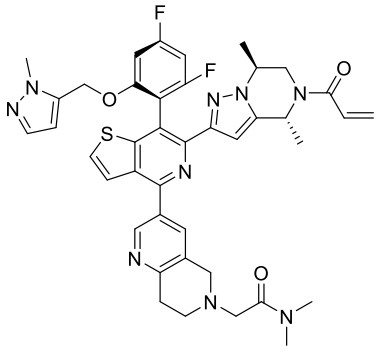
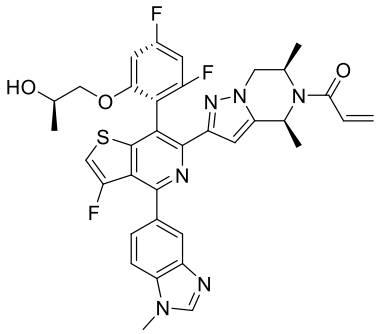
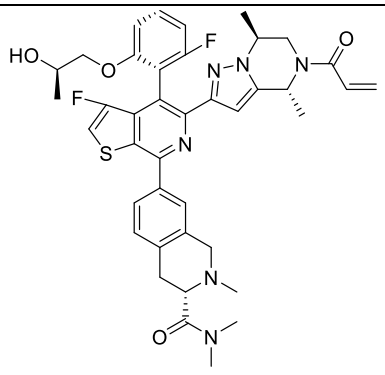
		– 4,19 (m, 4H), 3,99 – 3,75 (m, 4H), 1,55 – 1,39 (m, 3H), 1,37 – 1,20 (m, 3H), 1,06 – 0,89 (m, 3H).
674		LCMS m/z [M+1]: 639,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,73 (m, 3H), 6,35 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,0 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,44 (m, 1H), 4,65 - 4,54 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,00 - 3,95 (m, 1H), 3,95 - 3,87 (m, 1H), 3,86 - 3,79 (m, 1H), 3,37 - 3,31 (m, 2H), 3,17 - 2,95 (m, 2H), 2,33 - 2,21 (m, 2H), 1,49 - 1,30 (m, 6H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
675		LCMS m/z [M+1]: 639,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 - 8,50 (m, 1H), 8,25 - 8,18 (m, 2H), 7,79 (dd, J = 3,6 Hz, 8,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,10 - 7,00 (m, 2H), 7,00 - 6,75 (m, 2H), 6,65 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,25 (m, 1H), 5,92 - 5,50 (m, 2H), 4,70 - 4,60 (m, 1,5H), 4,42 - 4,30 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 3,95 - 3,80 (m, 3,5H), 3,52 - 3,45 (m, 0,5H), 3,20 - 3,05 (m, 1H), 2,80 - 2,65 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 3H).
676		LCMS m/z [M+1]: 707,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,94 - 7,88 (m, 2H), 7,78 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 2H), 6,74 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,36 - 6,31

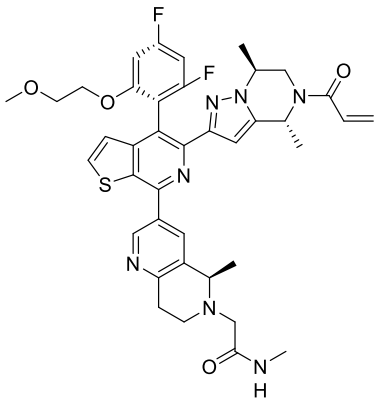
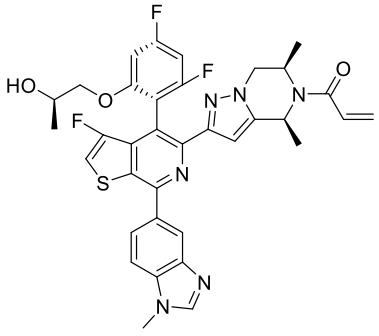
		(m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 1,6 Hz, 10,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,50 (m, 1H), 4,72 - 4,60 (m, 1H), 4,40 - 4,25 (m, 0,5H), 4,15 - 4,05 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 0,5H), 3,39 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,98 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,35 - 2,28 (m, 1H), 1,75 (dd, J = 1,6 Hz, 10 Hz, 1H), 1,55 - 1,30 (m, 6H).
677		LCMS m/z [M+1]: 795,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,21 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,85 (m, 2H), 6,72 (td, J = 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 6,40 - 6,31 (m, 2H), 5,86 (dd, J = 1,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,83 - 5,50 (m, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,48 - 4,40 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 0,5H), 4,05 - 3,85 (m, 4,5H), 3,52 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,28 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 3,08 (s, 6H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,60 - 1,40 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 3H).
678		LCMS m/z [M+1]: 760,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,58 (s, 1H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 2H), 6,72 – 6,58 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,63 (d, J = 88,8 Hz, 1H), 5,02 – 4,95 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,38 – 4,07 (m, 4H), 4,07 – 3,83 (m, 3H), 3,81 – 3,71 (m, 1H), 3,50 – 3,43 (m, 4H), 3,10 (s, 3H), 2,87 (s,

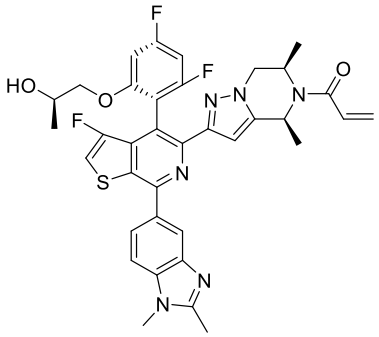
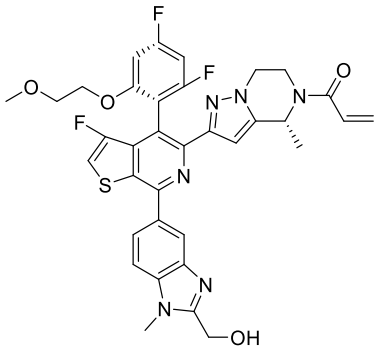
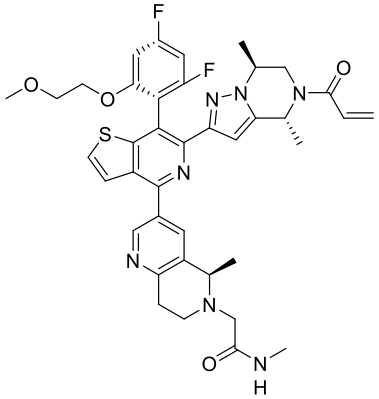
		3H), 1,88 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,46 (d, J = 20,7 Hz, 3H), 1,34 (s, 3H).
679		LCMS m/z [M+1]: 655,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,45 (dd, J = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,70 (m, 3H), 6,42 – 6,16 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,51 – 5,28 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,20 – 4,13 (m, 2H), 3,81 – 3,72 (m, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
680		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 15,2, 8,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,75 (m, 3H), 6,39 – 6,12 (m, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,52 – 5,31 (m, 1H), 4,24 – 4,13 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,83 – 3,69 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,22 – 1,12 (m, 3H), 0,96 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
681		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 – 8,35 (m, 1H), 7,97 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 6,80 – 6,74 (m, 1H), 6,63 – 6,53 (m, 2H), 6,36 – 6,17 (m, 2H), 5,87 – 5,81 (m, 1H), 5,77 – 5,48 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,17 (m,

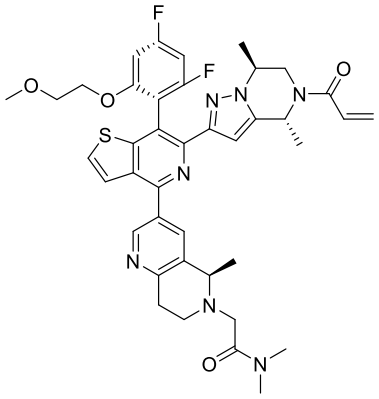
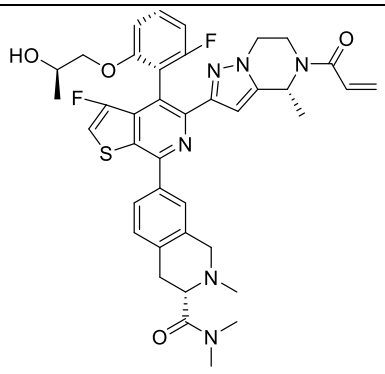
		0,5H), 4,03 – 3,82 (m, 5,5H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 2,98 (dd, J = 10,0, 4,7 Hz, 1H), 2,66 – 2,56 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,34 (dd, J = 17,2, 9,6 Hz, 1H), 1,99 (dd, J = 17,1, 5,6 Hz, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 3H), 1,31 – 1,20 (m, 3H).
682		LCMS m/z [M+1]: 703,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 1,6 Hz, 8,8 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,95 - 7,80 (m, 2H), 6,61 (td, J = 2,0 Hz, 9,2 Hz, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 1,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,45 (m, 1H), 5,21 (s, 2H), 4,80 - 4,70 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 0,5H), 4,15 - 4,00 (m, 5H), 3,90 - 3,80 (m, 0,5H), 3,47 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,55 - 1,25 (m, 6H).
683		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,20 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 3H), 6,94 – 6,80 (m, 2H), 6,70 – 6,63 (m, 1H), 6,36 – 6,23 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,77 – 5,46 (m, 1H), 4,94 (s, 2H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,27 – 4,17 (m, 0,5H), 4,14 – 3,96 (m, 5H), 3,89 – 3,79 (m, 0,5H), 3,45 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,05 (s, 3H), 1,54 – 1,38 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 3H).

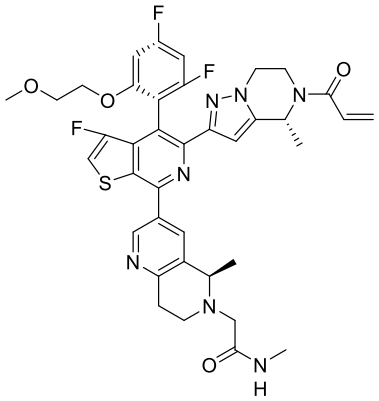
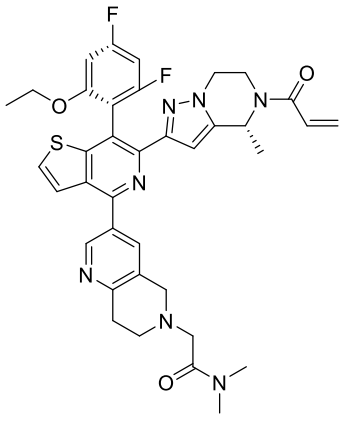
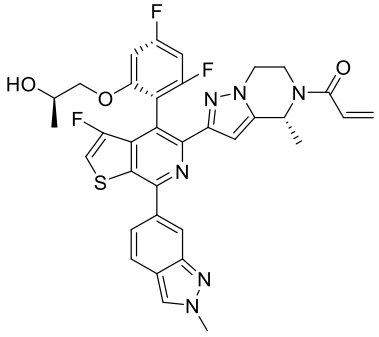
684		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,10 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,92 – 6,73 (m, 2H), 6,60 – 6,52 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,20 – 6,10 (m, 1H), 5,86 – 5,80 (m, 1H), 5,75 – 5,42 (m, 1H), 4,92 (s, 2H), 4,42 – 4,32 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 1,5H), 4,03 – 3,93 (m, 4H), 3,87 – 3,78 (m, 1H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,48 – 3,38 (m, 0,5H), 3,28 – 3,16 (m, 5H), 2,97 – 2,87 (m, 1H), 2,76 – 2,65 (m, 1H), 2,18 – 2,05 (m, 2H), 1,51 – 1,35 (m, 3H), 1,31 – 1,20 (m, 3H).
685		LCMS m/z [M+1]: 777,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,86 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,66 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,85 – 6,65 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,08 (d, J = 22,4 Hz, 2H), 5,75 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,52 (d, J = 88,0 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,87 – 4,79 (m, 1H), 4,68 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,52 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,21 (d, J = 45,2 Hz, 2H), 3,82 – 3,65 (m, 1H), 3,55 – 3,44 (m, 1H), 3,28 – 3,23 (m, 1H), 3,18 (s, 3H), 3,15 (s, 3H), 3,00 (d, J = 1,6 Hz, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

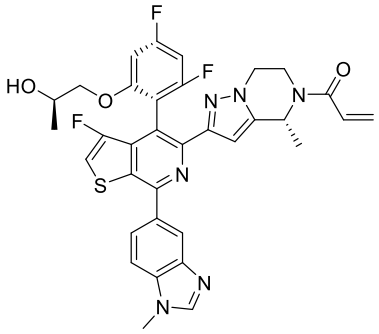
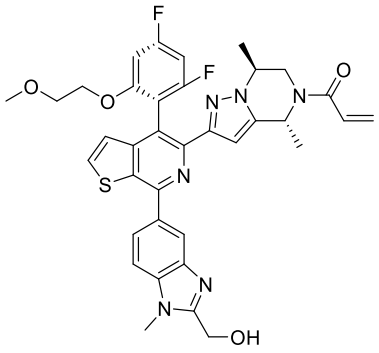
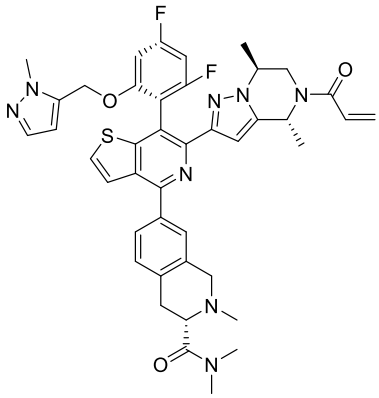
686		LCMS m/z [M+1]: 778,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,04 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,85 – 6,62 (m, 2H), 6,24 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,05 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 5,75 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,51 (d, J = 96,3 Hz, 1H), 4,95 (s, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,38 (s, 2H), 4,18 (d, J = 61,5 Hz, 2H), 3,75 (s, 3H), 3,39 (t, J = 6,2 Hz, 2H), 3,18 (s, 3H), 2,96 (s, 6H), 1,33 (s, 3H), 1,13 (d, J = 5,6 Hz, 3H).
687		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 – 8,11 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 6,78 – 6,71 (m, 1H), 6,32 - 6,18 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,51 - 5,41 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,10 (t, J = 13,0 Hz, 2H), 3,83 – 3,70 (m, 3H), 3,51 - 3,42 (s, 1H), 3,15 - 3,08 (s, 1H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,0 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
688		LCMS m/z [M+1]: 741,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,15 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 5,0, 2,8 Hz, 2H), 7,43 (dd, J = 15,2, 8,2 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,87 (dd, J = 16,4, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,75 – 5,45 (m, 1H),

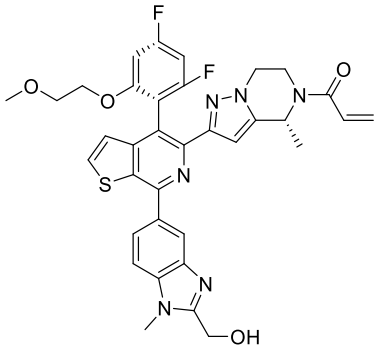
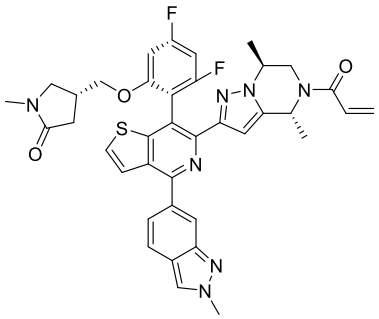
		4,98 – 4,93 (m, 1H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,36 – 3,99 (m, 1H), 3,97 – 3,77 (m, 4H), 3,62 (dd, J = 17,6, 5,2 Hz, 1H), 3,50 – 3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,43 (d, J = 21,2 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H), 0,96 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
689		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,38 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,18 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,14 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 5,87 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,44 (m, 1H), 5,00 – 4,93 (m, 1H), 4,76 – 4,24 (m, 2H), 4,18 – 4,09 (m, 3H), 4,08 – 3,81 (m, 3H), 3,79 – 3,72 (m, 1H), 3,58 – 3,34 (m, 4H), 3,08 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 1,88 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,47 (d, J = 21,4 Hz, 3H), 1,35 (s, 3H).
690		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,19 (s, 1H), 8,56 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,87 – 6,64 (m, 3H), 6,27 - 6,16 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,52 - 5,41 (m, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 4H), 3,81 – 3,72 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,12 (s, 1H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 3H), 0,96 (d, J = 6,2 Hz, 3H).

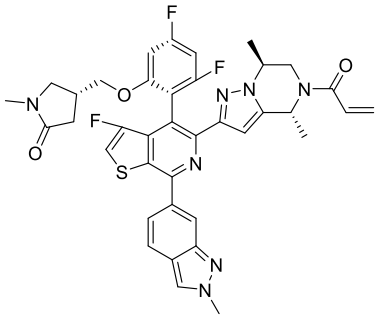
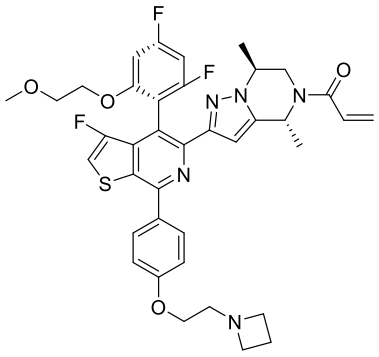
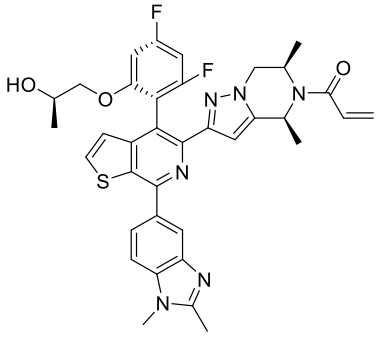
691		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 – 8,47 (m, 1H), 8,43 – 8,38 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 – 6,74 (m, 2H), 6,67 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,32 - 6,22 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,49 - 5,42 (m, 1H), 4,21 - 4,11 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,80 - 3,70 (m, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,13 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 2,93 (s, 3H), 1,49 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,95 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
692		LCMS m/z [M+1]: 689,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 - 6,77 (m, 2H), 6,69 - 6,58 (m, 1H), 6,36 - 6,22 (m, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,76 - 5,38 (m, 1H), 5,19 (s, 2H), 4,50 - 4,35 (m, 1H), 4,28 - 4,18 (m, 1H), 4,16 - 3,98 (m, 6H), 3,84 - 3,68 (m, 1H), 3,45 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 1,55 - 1,32 (m, 3H).
693		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,14 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,71 – 6,65 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 85,6 Hz, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,43 (s, 2H), 4,15 – 3,75 (m, 6H), 3,70 (s, 1H), 3,44 – 3,37 (m, 4H), 3,04 (s, 3H), 2,83 (s, 3H),

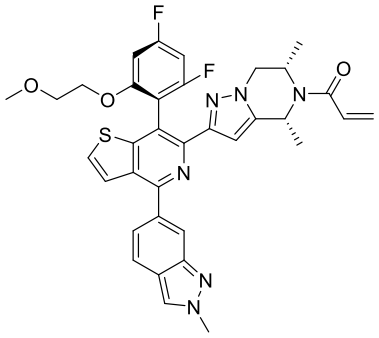
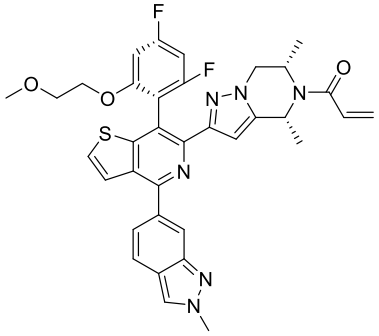
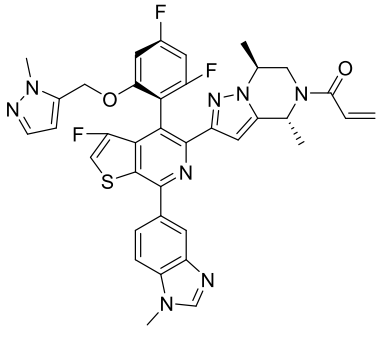
		1,81 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,42 (d, J = 19,1 Hz, 3H), 1,29 (s, 3H).
694		LCMS m/z [M+1]: 756,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,90 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,67 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,39 – 6,16 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,60 (d, J = 93,9 Hz, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,26 – 3,81 (m, 4H), 3,59 (s, 2H), 3,42 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,13 (s, 4H), 3,04 (s, 5H), 2,97 (s, 3H), 2,94 (s, 2H), 1,47 (t, J = 19,0 Hz, 6H), 1,27 (s, 3H).
695		LCMS m/z [M+1]: 727,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,57 – 7,50 (m, 2H), 7,41 (dd, J = 15,1, 8,3 Hz, 1H), 6,90 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,76 (dd, J = 19,3, 10,6 Hz, 2H), 6,26 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,87 (s, 1H), 5,79 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,60 (s, 1H), 4,90 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 4,76 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,60 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,38 (s, 1H), 4,22 (dd, J = 12,6, 2,9 Hz, 1H), 4,07 (s, 1H), 3,77 (m, J = 10,9, 4,1 Hz, 4H), 3,57 (dd, J = 17,7, 5,2 Hz, 1H), 3,33 (s, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,07 (s, 6H), 1,34 (s, 3H), 0,90 (d, J = 5,9 Hz, 3H).

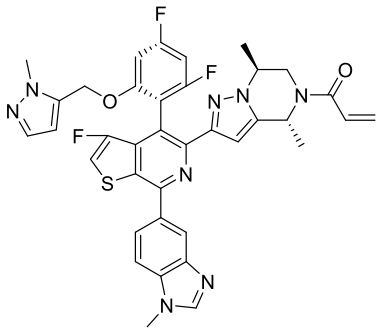
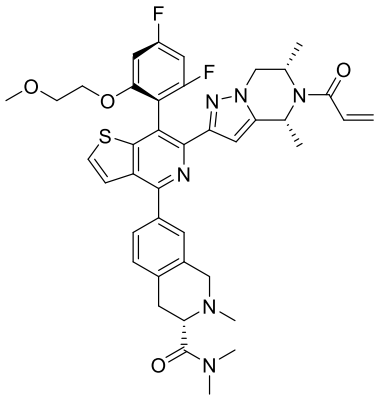
696		LCMS m/z [M+1]: 746,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 8,55 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 6,66 – 6,60 (m, 1H), 6,28 (d, J = 14,1 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,56 (d, J = 87,0 Hz, 1H), 4,91 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 4,27 – 4,21 (m, 1H), 4,16 – 3,82 (m, 7H), 3,71 (d, J = 13,2 Hz, 1H), 3,51 – 3,32 (m, 5H), 3,07 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,84 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,41 (s, 3H).
697		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,72 – 6,65 (m, 1H), 6,36 – 6,22 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,85 – 5,78 (m, 1H), 5,76 – 5,40 (m, 1H), 4,48 (s, 2H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,15 – 3,91 (m, 3H), 3,90 – 3,66 (m, 2H), 3,48 (t, J = 6,4 Hz, 2H), 3,05 (s, 6H), 1,55 – 1,35 (m, 3H), 1,05 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
698		LCMS m/z [M+1]: 659,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,61 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 14,7 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,73 - 5,45 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,20 (dd, J = 12,6, 2,9

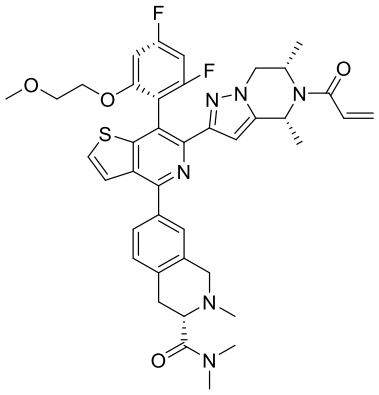
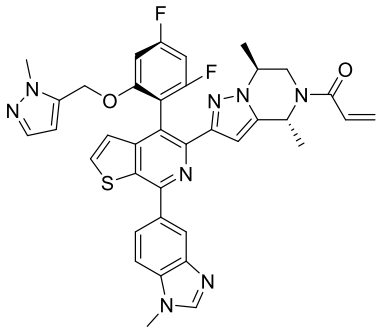
		Hz, 1H), 4,05 (s, 1H), 3,89 – 3,71 (m, 4H), 1,50 - 1,36 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,0 Hz, 3H).
699		LCMS m/z [M+1]: 659,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,60 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 2H), 6,67 – 6,62 (m, 1H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,86 – 5,78 (m, 1H), 5,73 - 5,40 (m, 1H), 4,41 (s, 1H), 4,28 – 4,16 (m, 4H), 4,14 – 3,99 (m, 1H), 3,91 – 3,70 (m, 4H), 1,52 - 1,36 (m, 3H), 0,94 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
700		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,77 - 5,46 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,51 - 4,40 (m, 1H), 4,17 - 4,09 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04 - 3,97 (m, 1H), 3,44 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,36 - 1,27 (m, 3H).
701		LCMS m/z [M+1]: 777,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,92 (s, 1H), 7,81 (dd, J = 9,0, 4,6 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 5,1, 3,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,81 – 6,72 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,28 (d, J =

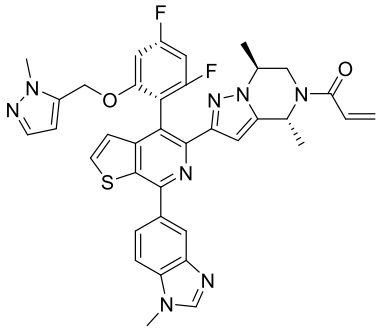
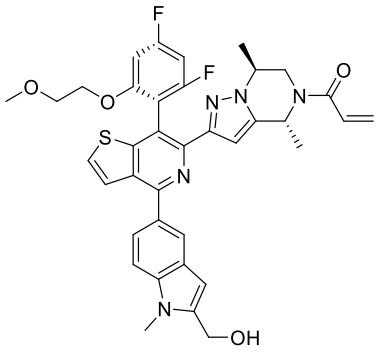
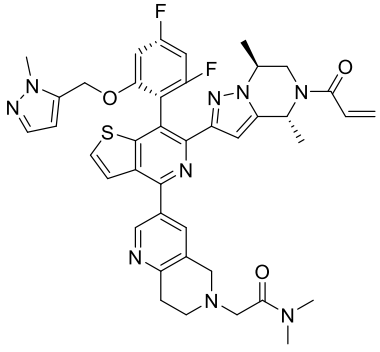
		1,9 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 94,2 Hz, 1H), 5,28 – 5,10 (m, 2H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,81 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,64 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 4,43 – 4,14 (m, 2H), 3,99 – 3,74 (m, 1H), 3,68 – 3,57 (m, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,12 (s, 6H), 1,46 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).
702		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 5,20 (s, 2H), 4,24 (dd, J = 12,7, 2,7 Hz, 1H), 4,16 – 3,97 (m, 6H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 1,52 -1,35 (m, 3H).
703		LCMS m/z [M+1]: 708,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,10 - 8,00 (m, 2H), 7,82 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 1,2 Hz, 8,4 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,36 - 6,31 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,90 - 5,50 (m, 2H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,33 (s, 3H), 4,30 - 4,20 (m, 0,5H), 4,12 - 4,00 (m, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 0,5H), 3,65 (s, 1H), 3,35 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 2,96 (dd, J = 3,6 Hz, 10,4 Hz, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,40 - 2,28 (m, 1H), 1,80 - 1,75 (m, 1H), 1,55 - 1,25 (m, 6H).

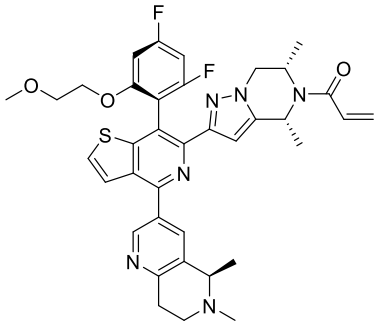
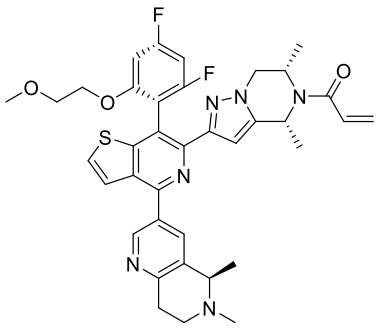
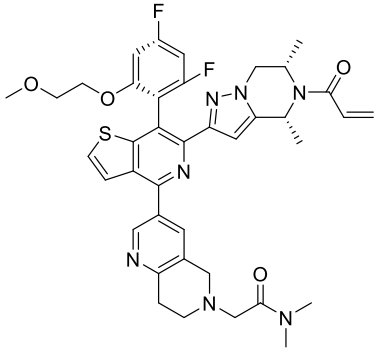
704		LCMS m/z [M+1]: 726,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 6,92 - 6,78 (m, 2H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,87 - 5,80 (m, 1H), 5,78 - 5,51 (m, 1H), 4,49 - 4,40 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,04 - 3,95 (m, 2H), 3,00 - 2,93 (m, 1H), 2,65 – 2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,92 (dd, J = 17,2, 5,2 Hz, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 3H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).
705		LCMS m/z [M+1]: 718,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,17 – 8,10 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,26 – 7,20 (m, 2H), 6,90 - 6,73 (m, 2H), 6,63 – 6,54 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,89 – 5,81 (m, 1H), 5,75 - 5,52 (m, 1H), 4,45 – 4,22 (m, 7H), 4,11 – 3,97 (m, 2H), 3,91 - 3,76 (m, 1H), 3,73 – 3,67 (m, 2H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 3H), 3,07 (s, 3H), 2,72 - 2,59 (m, 1H), 2,52 - 2,40 (s, 1H), 1,48 - 1,36 (m, 3H), 1,31 - 1,23 (m, 3H).
706		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,07 – 8,01 (m, 2H), 7,17 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 6,84 (dd, J =16,4, 10,8 Hz, 2H), 6,75 – 6,70 (m, 1H), 6,23 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,76 (dd, J =11,2, 6,4 Hz, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,51

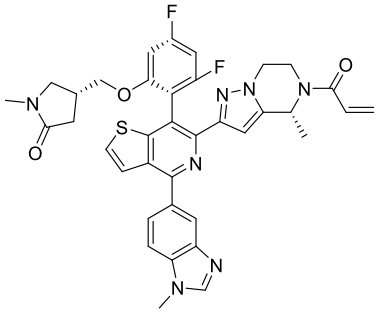
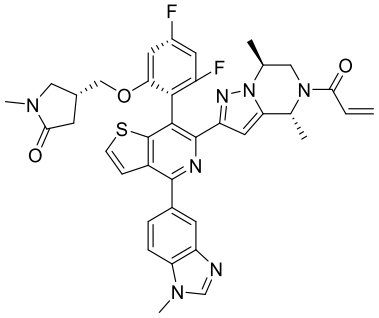
		(d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,92 (d, J = 5,2 Hz, 3H).
707		LCMS m/z [M+1]: 655 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 10,8, 7,0 Hz, 2H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,99 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 2H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,35 (s, 3H), 4,28 (s, 2H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 4,09 – 4,00 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
708		LCMS m/z [M+1]: 655,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 – 7,58 (m, 3H), 6,79 – 6,69 (m, 2H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,70 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,38 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,14 – 3,80 (m, 5H), 3,35 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,96 (s, 3H), 1,42 (d, J = 4,0 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
709		LCMS m/z [M+1]: 709,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,52 (s, 1H), 8,62 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,48 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,18 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,28 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,77 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,4 Hz, 1H),

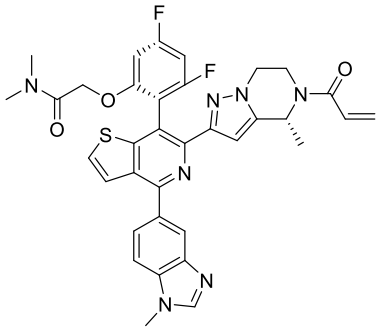
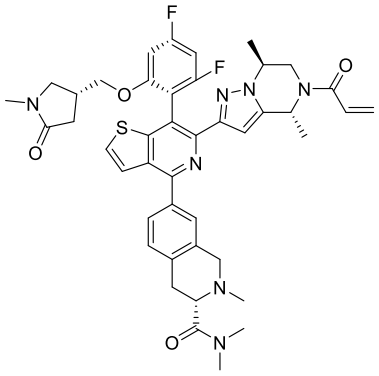
		6,18 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 5,87 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,76 – 5,40 (m, 1H), 5,12 – 5,04 (m, 2H), 4,90 – 4,64 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 3H), 4,20 – 3,49 (m, 1H), 3,40 (s, 3H), 1,45 (s, 3H), 1,27 (d, J = 5,4 Hz, 3H).
710		LCMS m/z [M+1]: 709,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,48 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,17 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,32 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,89 (s, 1H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,19 (q, J = 12,8 Hz, 2H), 4,96 (s, 1H), 4,76 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,42 (s, 2H), 1,48 (d, J = 24,6 Hz, 3H), 1,25 (s, 3H).
711		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,73 – 7,67 (m, 1H), 7,57 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 6,93 – 6,71 (m, 3H), 6,19 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,95 – 4,88 (m, 2H), 4,78 (d, J = 15,5 Hz, 1H), 4,63 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,11 (dd, J = 22,6, 17,9 Hz, 3H), 4,02 – 3,94 (m, 1H), 3,59 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,35 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,14 – 3,00 (m, 9H), 1,51 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

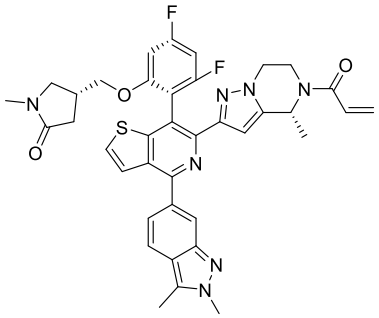
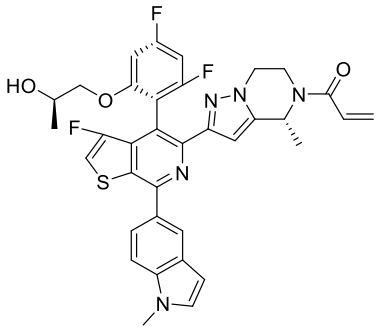
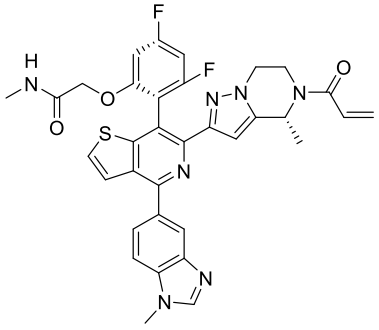
712		LCMS m/z [M+1]: 741,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,93 (s, 2H), 7,73 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 2H), 6,75 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,95 (dd, J = 10,0, 5,2 Hz, 2H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,3 Hz, 1H), 4,26 – 4,10 (m, 3H), 4,06 (dd, J = 9,8, 5,5 Hz, 1H), 3,63 (dd, J = 17,7, 5,2 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,38 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,14 – 3,06 (m, 9H), 1,53 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
713		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,63 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,50 (m, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,03 – 7,98 (m, 1H), 7,26 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,06 (dd, J = 23,9, 8,0 Hz, 2H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,16 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,61 (d, J = 96,8 Hz, 1H), 5,08 – 5,01 (m, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,67 (d, J = 154,3 Hz, 1H), 3,31 (d, J = 1,6 Hz, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,25 (d, J = 5,6 Hz, 3H).

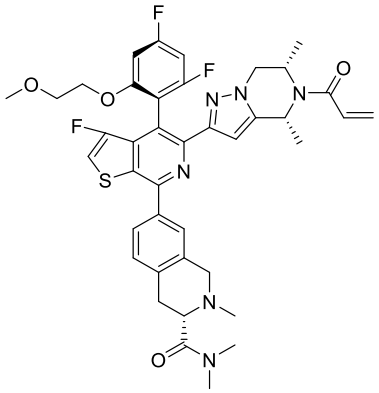
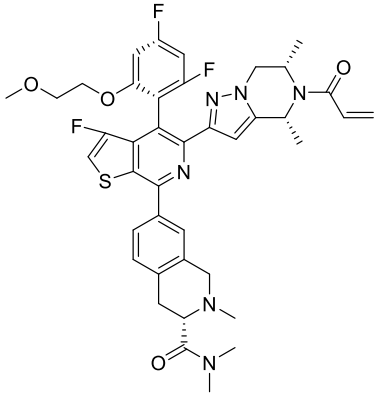
714		LCMS m/z [M+1]: 691,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,46 (d, J = 3,6 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,51 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 5,5, 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,14 – 7,06 (m, 2H), 6,87 (s, 1H), 6,72 (m, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,29 (dd, J = 33,4, 9,2 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,72 (s, 1H), 5,23 – 5,11 (m, 2H), 4,89 (s, 1H), 4,31 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,89 – 3,43 (m, 1H), 3,33 (s, 3H), 1,44 (s, 3H), 1,24 (s, 3H).
715		LCMS m/z [M+1]: 684,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,25 (s, 1H), 8,16 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,84 - 7,75 (m, 2H), 7,03 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,91 - 6,81 (m, 2H), 6,72 (s, 1H), 6,35 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,07 - 6,00 (m, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,45 (m, 1H), 4,94 - 4,84 (m, 3H), 4,68 - 4,58 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,45 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 1,50 - 1,33 (m, 6H).
716		LCMS m/z [M+1]: 778,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,31 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,80 – 6,72 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,29 – 6,22 (m, 2H), 5,86 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 5,62 (d, J = 91,0 Hz, 1H), 5,25 – 5,10 (m, 2H), 4,78 (s, 2H), 4,50 (s, 2H), 4,36 – 4,07 (m, 2H),

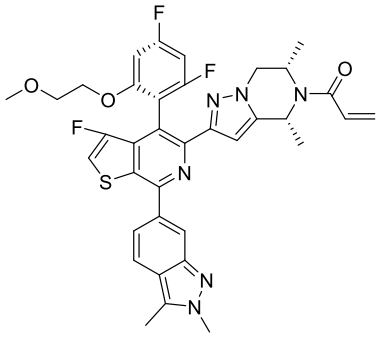
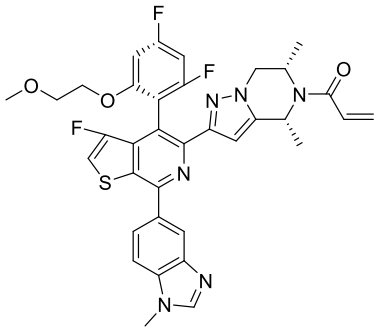
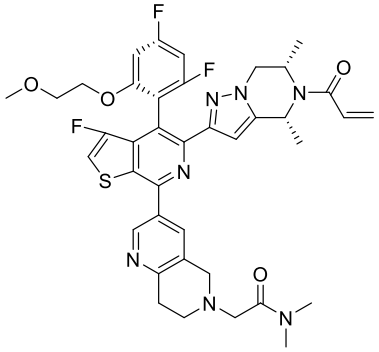
		3,88 (s, 3H), 3,51 (t, J = 6,1 Hz, 2H), 3,31 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 3,08 (s, 6H), 1,47 (s, 3H), 1,23 (s, 3H).
717		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 2H), 6,80 – 6,72 (m, 1H), 6,39 – 6,16 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,90 – 4,79 (m, 1H), 4,35 – 3,83 (m, 6H), 3,76 (s, 1H), 3,51 – 3,38 (m, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,09 (s, 3H), 1,86 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
718		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,16 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,88 (dd, J = 5,6, 1,1 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,45 – 6,17 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,88 – 4,72 (m, 1H), 4,36 – 3,84 (m, 6H), 3,76 (s, 1H), 3,46 (t, J = 4,5 Hz, 4H), 3,13 (s, 3H), 3,08 (s, 3H), 1,86 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
719		LCMS m/z [M+1]: 742,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,17 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 – 6,81 (m, 2H), 6,79 – 6,66 (m, 1H), 6,45 – 6,16 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,34 – 3,95 (m, 5H), 3,88 (s, 2H), 3,51

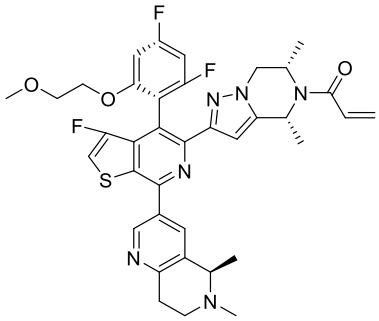
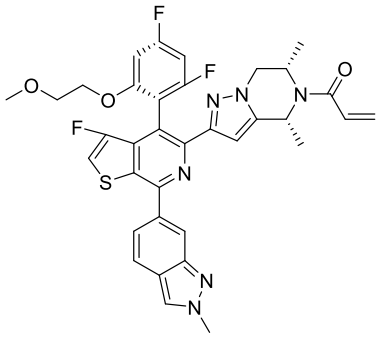
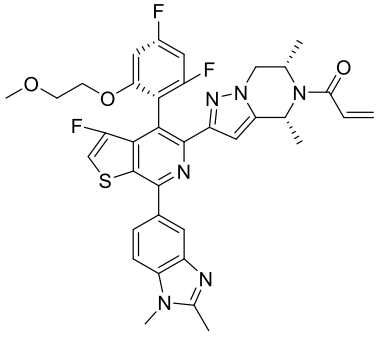
		(t, J = 6,0 Hz, 2H), 3,45 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,07 (s, 9H), 1,53 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
720		LCMS m/z [M+1]: 694,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,97 – 6,69 (m, 3H), 6,29 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,45 (m, 1H), 4,40 (s, 1H), 4,22 (s, 4H), 4,16 – 3,92 (m, 3H), 3,79 (s, 1H), 3,26 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 2,92 (dd, J = 10,0, 4,2 Hz, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,27 (dd, J = 17,1, 9,8 Hz, 1H), 1,80 (dd, J = 17,2, 4,9 Hz, 1H), 1,52 - 1,32 (m, 3H).
721		LCMS m/z [M+1]: 708,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,71 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 6,35 - 6,27 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 1,6 Hz, 10,8 Hz, 1H), 5,75 - 5,50 (m, 1H), 4,80 - 4,60 (m, 0,5H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,95 - 3,80 (m, 0,5H), 3,25 - 3,20 (m, 1H), 2,95 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,55 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,90 - 1,80 (m, 1H), 1,55 - 1,20 (m, 6H).

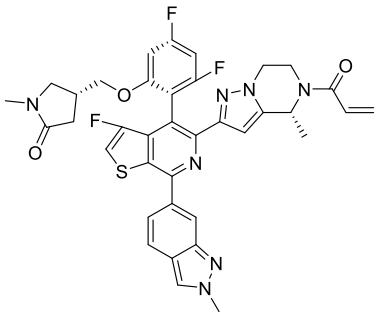
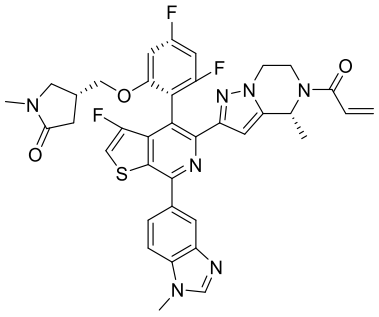
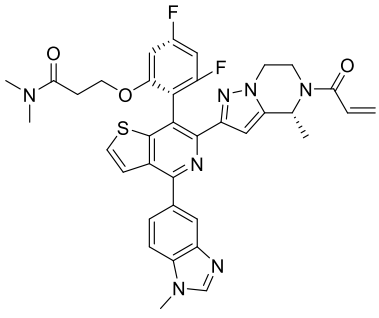
722		LCMS m/z [M+1]: 668,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,69 (m, 3H), 6,40 - 6,21 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,75 - 5,45 (m, 1H), 4,82 – 4,73 (m, 2H), 4,42 (s, 1H), 4,31 – 4,16 (m, 4H), 4,10 (s, 1H), 3,77 (s, 1H), 2,86 (d, J = 8,8 Hz, 6H), 1,52 - 1,32 (m, 3H)
723		LCMS m/z [M+1]: 794,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 6,73 - 6,62 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,87 - 5,80 (m, 1H), 5,79 - 5,41 (m, 1H), 4,96 - 4,87 (m, 1H), 4,80 - 4,74 (m, 1H), 4,66 - 4,57 (m, 1H), 4,44 - 4,33 (m, 1H), 4,29 - 4,12 (m, 1H), 4,04 - 3,93 (m, 2H), 3,92 - 3,74 (m, 1H), 3,65 - 3,55 (m, 1H), 3,50 - 3,32 (m, 1H), 3,27 - 3,19 (m, 4H), 3,10 (s, 6H), 2,96 - 2,89 (m, 1H), 2,63 - 2,51 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 - 2,20 (m, 1H), 1,93 - 1,82 (m, 1H), 1,55 - 1,37 (m, 3H), 1,33 - 1,18 (m, 3H).

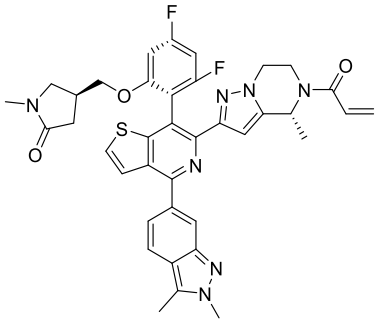
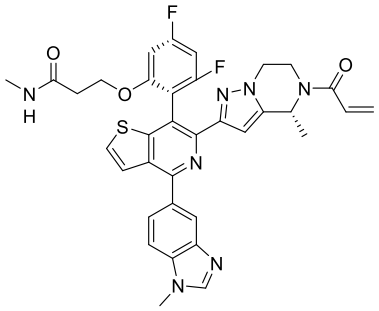
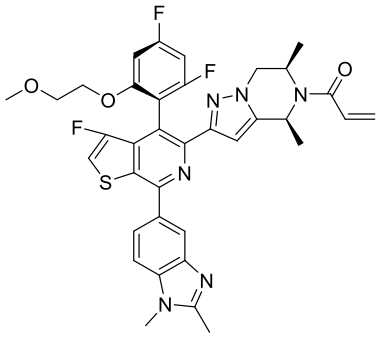
724		LCMS m/z [M+1]: 708,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,36 – 6,21 (m, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,88 – 5,79 (m, 1H), 5,78 – 5,43 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,14 – 3,98 (m, 2H), 3,38 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 2,95 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,67 – 2,53 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,37 – 2,24 (m, 1H), 1,71 (dd, J = 17,1, 3,4 Hz, 1H), 1,54 – 1,33 (m, 3H).
725		LCMS m/z [M+1]: 658,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 7,91 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 3,0Hz, 1H), 6,91 - 6,78 (m, 2H), 6,76 - 6,68 (m, 2H), 6,31 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,75 - 5,43 (m, 1H), 4,36 (dd, J = 12,9, 2,7 Hz, 1H), 4,24 - 4,05 (m, 1H), 3,94 (s, 3H), 3,89 - 3,72 (m, 4H), 1,50 - 1,36 (m, 3H), 0,99 (d, J = 6,1 Hz, 3H).
726		LCMS m/z [M+1]: 654,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,27 (d,J = 8,8 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 - 6,71 (m, 4H), 6,36 (s, 1H), 6,29 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,77 - 5,38 (m, 1H), 4,49（s,

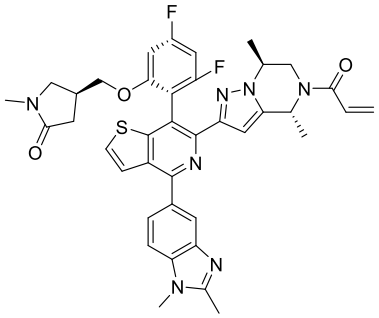
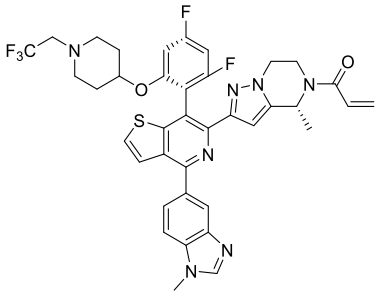
		2H), 4,22 (s, 3H), 4,19 - 4,13 (m, 1H), 4,11 - 3,90 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 1,57 - 1,36 (s, 3H).
727		LCMS m/z [M+1]: 759 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (dd, J = 8,0, 1,4 Hz, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 2H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,96 – 4,92 (m, 1H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,23 – 4,07 (m, 3H), 3,99 – 3,94 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 17,6, 5,2 Hz, 1H), 3,47 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,38 – 3,33 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (d, J = 4,2 Hz, 9H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
728		LCMS m/z [M+1]: 759 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,16 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,62 – 7,57 (m, 2H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,67 – 6,62 (m, 1H), 6,29 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,98 – 4,91 (m, 1H), 4,81 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,65 (d, J = 15,4 Hz, 1H), 4,20 – 4,08 (m, 3H), 4,06 – 4,01 (m, 1H), 3,62 (dd, J = 17,6, 5,2 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,40 – 3,34 (m, 1H), 3,31 – 3,28 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,11 (d, J = 4,6 Hz, 9H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

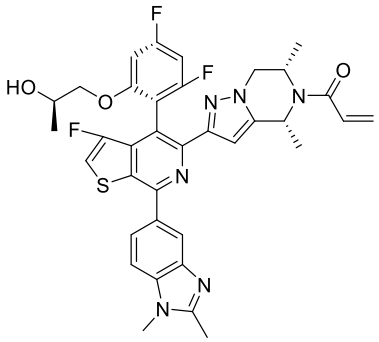
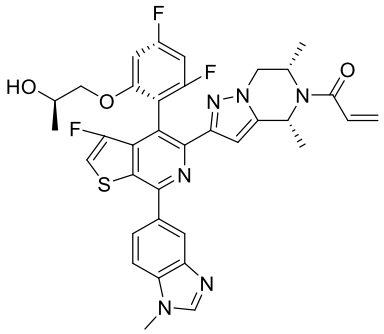
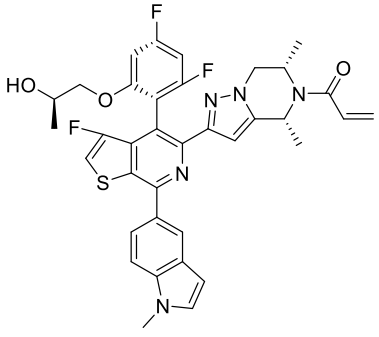
729		LCMS m/z [M+1]: 687,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,89 – 4,86 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 4,19 – 3,99 (m, 4H), 3,50 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,13 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
730		LCMS m/z [M+1]: 673 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,69 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,46 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,23 – 6,08 (m, 2H), 5,66 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,33 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,04 – 3,92 (m, 3H), 3,85 (s, 4H), 3,33 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 2,95 (s, 3H), 1,36 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,03 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
731		LCMS m/z [M+1]: 760,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,3, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,51 (s, 2H), 4,37 – 3,96 (m, 5H), 3,88 (s, 2H), 3,59 – 3,42 (m, 4H), 3,09 (d, J = 14,0 Hz, 9H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

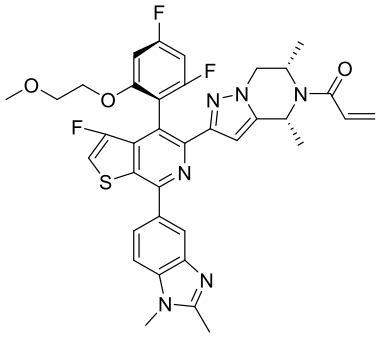
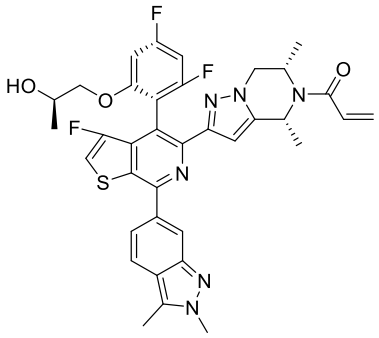
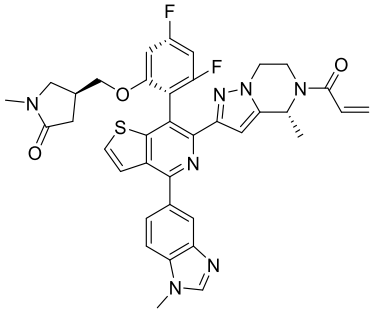
732		LCMS m/z [M+1]: 703,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,57 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,94 (s, 1H), 4,41 – 3,54 (m, 7H), 3,53 – 3,40 (m, 4H), 3,12 (d, J = 8,0 Hz, 6H), 1,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,51 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
733		LCMS m/z [M+1]: 673,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,89 – 6,77 (m, 2H), 6,64 (m, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,26 (s, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,89 – 4,76 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,17 (s, 1H), 4,13 – 4,08 (m, 2H), 4,03 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,50 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 1,53 (d, J = 5,3 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
734		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,81 (m, 2H), 6,66 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,35 – 3,89 (m, 8H), 3,49 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,21 (d, J =

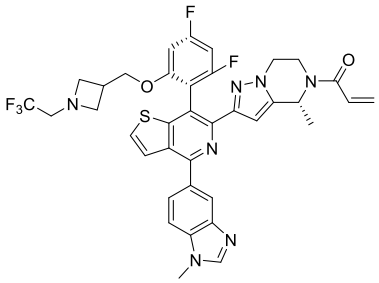
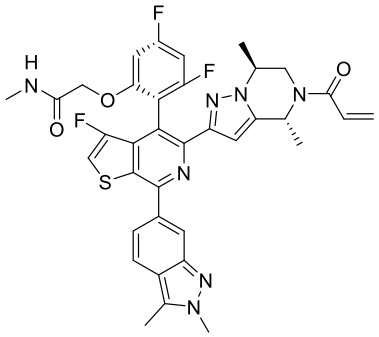
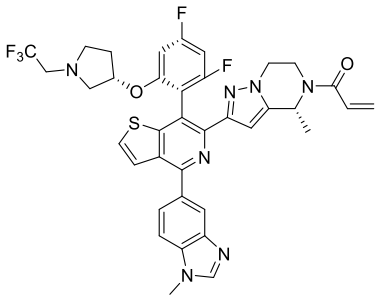
		6,8 Hz, 3H).
735		LCMS m/z [M+1]: 712,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 (s, 1H), 6,92 - 6,77 (m, 2H), 6,68 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,37 - 6,22 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,46 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,28 - 4,21 (m, 1H), 4,17 - 4,06 (m, 1H), 3,98 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 3,28 (s, 1H), 2,99 - 2,89 (m, 1H), 2,68 - 2,55 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,91 - 1,81 (m, 1H), 1,56 - 1,36 (m, 3H).
736		LCMS m/z [M+1]: 712,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,18 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,62 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,36 – 6,08 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,47 (m, 1H), 4,18 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,98 – 3,89 (m, 2H), 3,23 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 2,99 - 2,85 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 2,37 - 2,24 (m, 1H), 2,01 - 1,86 (m, 1H), 1,54 - 1,33 (m, 3H).
737		LCMS m/z [M+1]: 682,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,70 (m, 3H), 6,35 – 6,23 (m, 1H), 6,20 – 6,10 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,33 –

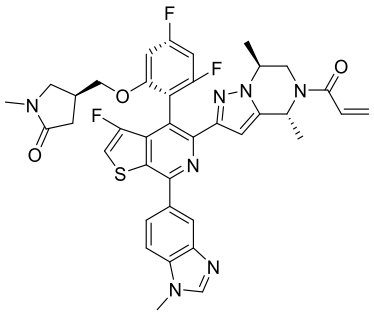
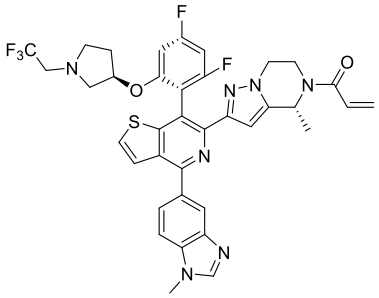
		4,18 (m, 5H), 4,15 – 3,95 (m, 1H), 2,63 – 2,52 (m, 4H), 2,49 (s, 3H), 1,50 – 1,37 (m, 3H).
738		LCMS m/z [M+1]: 708,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,13 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 2H), 6,36 - 6,21 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,85 - 5,45 (m, 2H), 4,35 - 4,31 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,38 (t, J = 9,6 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 9,6 Hz, 2,4 Hz, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,67 - 2,53 (m, 1H), 2,37 - 2,28 (m, 1H), 2,17 (s, 3H), 1,92 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,33 (m, 3H).
739		LCMS m/z [M+1]: 668,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,34 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,68 (m, 3H), 6,35 – 6,20 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,78 – 5,40 (m, 1H), 4,30 – 3,98 (m, 7H), 2,40 – 2,28 (m, 5H), 1,55 – 1,35 (m, 3H).
740		LCMS m/z [M+1]: 687,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 – 8,35 (m, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,77 (m, 2H), 6,63 (td, J = 9,1, 2,3 Hz, 1H), 6,32 - 6,12 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,52 - 5,36 (m, 1H), 4,22 - 4,05 (m, 6H), 4,05 – 3,97 (m, 1H), 3,32 – 3,28 (m, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H),

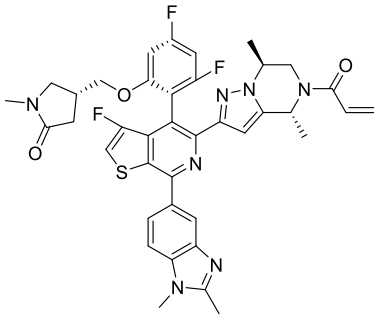
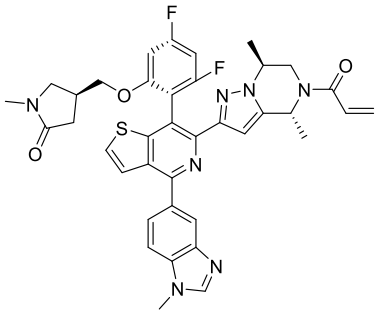
		1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 7,1 Hz, 3H).
741		LCMS m/z [M+1]: 722,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,27 - 8,23 (m, 1H), 8,06 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 2H), 6,75 - 6,67 (m, 1H), 6,36 - 6,26 (m, 2H), 5,86 - 5,81 (m, 1H), 5,79 - 5,48 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 4,07 - 4,01 (m, 1H), 3,98 - 3,92 (m, 1H), 3,28 - 3,19 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,64 - 2,52 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,28 - 2,18 (m, 1H), 2,04 - 1,92 (m, 1H), 1,56 - 1,37 (m, 3H), 1,32 - 1,20 (m, 3H).
742		LCMS m/z [M+1]: 748,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,30 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,70 (m, 3H), 6,29 (d, J = 17,1 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,83 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,49 (m, 1H), 4,46 (s, 2H), 4,33 – 4,17 (m, 4H), 4,09 (s, 1H), 3,86 – 3,64 (m, 1H), 2,96 (q, J = 9,7 Hz, 2H), 2,57 – 2,35 (m, 4H), 1,90 – 1,71 (m, 2H), 1,62 – 1,53 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 3H), 1,37 – 1,24 (m, 1H).

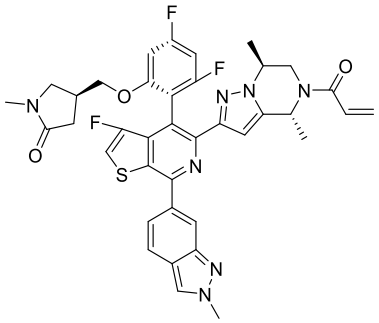
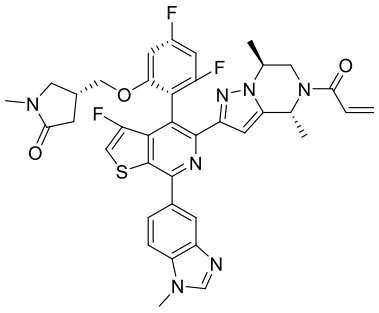
743		LCMS m/z [M+1]: 687,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 2H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,42 – 6,16 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,13 (d, J = 18,6 Hz, 5H), 3,92 – 3,71 (m, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
744		LCMS m/z [M+1]: 673,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,15 (dd, J = 8,5, 1,4 Hz, 1H), 7,83 – 7,77 (m, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,88 – 6,75 (m, 2H), 6,62 (m, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,47 (s, 1H), 4,87 – 4,84 (m, 1H), 4,12 (s, 2H), 4,01 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 3,79 (t, J = 4,8 Hz, 3H), 1,53 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 0,97 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
745		LCMS m/z [M+1]: 671,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,6, 10,7 Hz, 2H), 6,74 – 6,65 (m, 2H), 6,30 (s, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,88 – 4,83 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 – 3,80 (m, 3H), 1,52 (d, J = 6,1 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 6,9 Hz, 3H), 1,01 (d, J = 6,0 Hz, 3H).

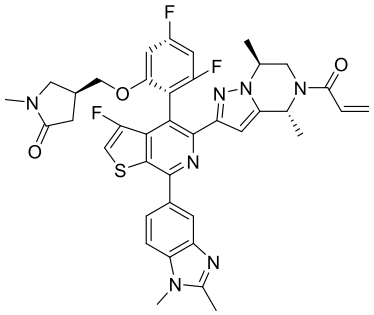
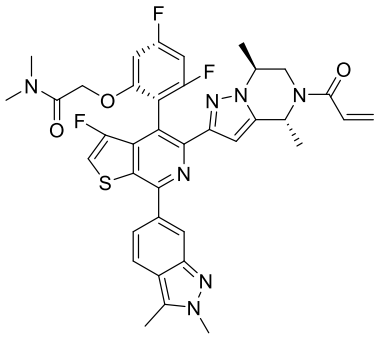
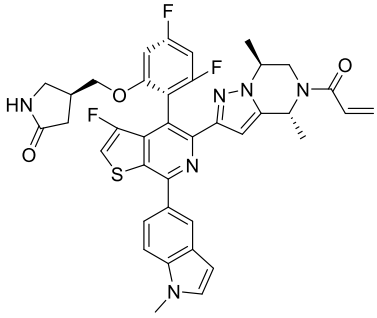
746		LCMS m/z [M+1]: 687,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,80 (m, 2H), 6,68 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,30 – 4,03 (m, 7H), 4,01 – 3,96 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
747		LCMS m/z [M+1]: 687,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 7,77 (dd, J = 8,6, 0,6 Hz, 1H), 7,68 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,73 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,65 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,50 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,17 (s, 2H), 5,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,01 (t, J = 12,2 Hz, 2H), 3,75 – 3,66 (m, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,42 (d, J = 5,2 Hz, 3H), 1,10 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 5,8 Hz, 3H).
748		LCMS m/z [M+1]: 694,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,73 (m, 3H), 6,30 – 6,26 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,80 – 5,48 (m, 1H), 4,17 – 3,94 (m, 7H), 3,31 – 3,22 (m, 1H), 2,84 – 2,81 (m, 1H), 2,57 (s, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,26 – 2,19 (m, 1H),

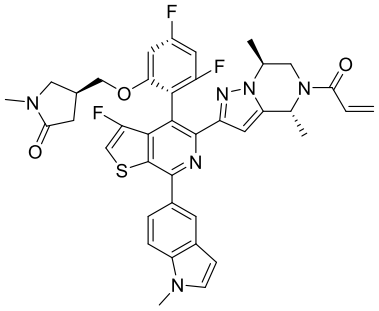
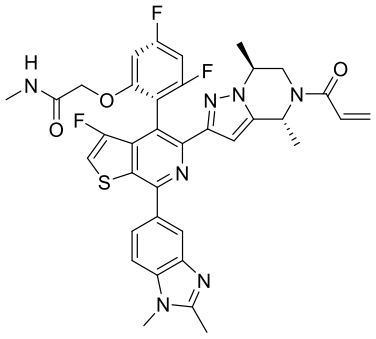
		1,97 – 1,92 (m, 1H), 1,54 – 1,35 (m, 3H)
749		LCMS m/z [M+1]: 734,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,65 (m, 3H), 6,35 - 6,25 (m, 2H), 5,85 - 5,45 (m, 2H), 4,22 (s, 3H), 4,19 - 4,17 (m, 1H), 4,10 - 4,00 (m, 3H), 3,93 (t, J = 9,2 Hz, 2H), 3,57 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,35 - 3,33 (m, 1H), 3,28 - 3,25 (m, 1H), 3,15 - 3,00 (m, 2H), 1,54 - 1,35 (m, 3H).
750		LCMS m/z [M+1]: 700,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,80 - 7,74 (m, 2H), 6,95 - 6,69 (m, 3H), 6,35 - 6,30 (m, 2H), 5,86 - 5,48 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,40 - 1,15 (m, 3H).
751		LCMS m/z [M+1]: 734,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 14,8, 5,2 Hz, 2H), 6,87 – 6,68 (m, 3H), 6,27 (d, J = 18,2 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,70 – 5,53 (m, 1H), 4,43 – 4,39 (m, 0,5H), 4,15 – 4,13 (m, 1H), 4,04 – 4,02 (m, 4H), 3,75 - 3,73 (m, 0,5 H), 3,15 – 3,11 (m, 1H), 2,92 – 2,85 (m, 2H), 2,72 – 2,67 (m, 1H), 2,55 – 2,52 (m, 1H), 2,37 – 2,31 (m, 1H), 1,61 – 1,58 (m, 1H), 1,59 –

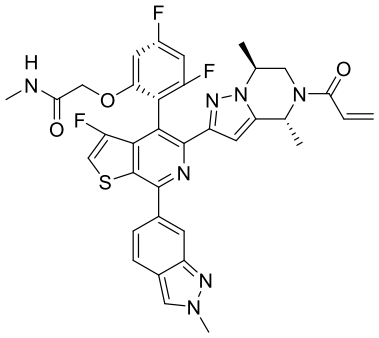
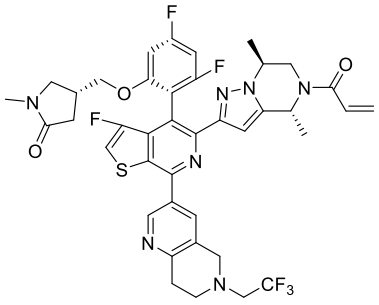
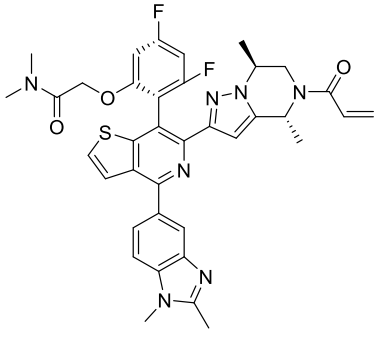
		1,35 (m, 3H).
752		LCMS m/z [M+1]: 726,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,47 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,78 (m, 2H), 6,66 – 6,57 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,24 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,80 – 5,48 (m, 1H), 4,43 – 4,34 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 4,04 (dd, J = 9,2, 4,7 Hz, 1H), 3,95 (dd, J = 9,2, 4,8 Hz, 1H), 3,91 – 3,78 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 10,0, 5,1 Hz, 1H), 2,69 – 2,56 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,24 (dd, J = 16,8, 9,7 Hz, 1H), 2,04 – 1,95 (m, 1H), 1,54 – 1,40 (m, 3H), 1,32 – 1,20 (m, 3H).
753		LCMS m/z [M+1]: 734,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,90 - 6,75 (m, 3H), 6,34 - 6,24 (m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,41 (m, 1H), 5,03 - 4,93 (m, 1H), 4,27 - 4,19 (m, 4H), 4,14 - 3,98 (m, 1H), 3,24 - 3,17 (m, 1H), 3,14 - 2,85 (m, 3H), 2,78 - 2,62 (m, 2H), 2,25 - 2,15 (m, 1H), 1,91 - 1,80 (m, 1H), 1,54 - 1,36 (m, 3H).

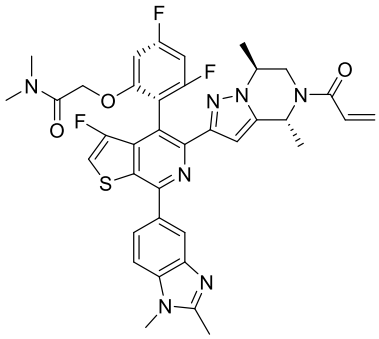
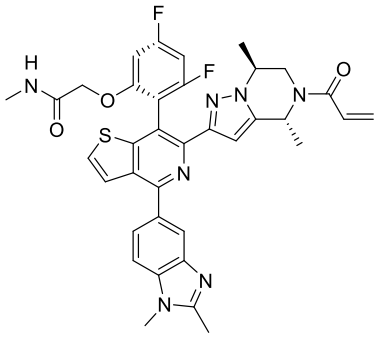
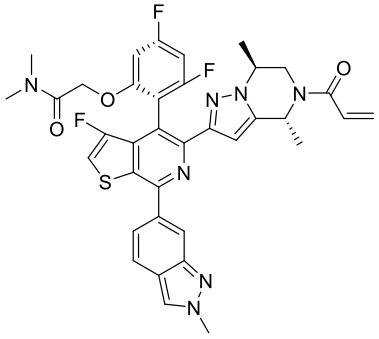
754		LCMS m/z [M+1]: 740,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 - 8,51 (m, 1H), 8,43 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,92 - 6,76 (m, 2H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 6,38 - 6,28 (m, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,45 (m, 1H), 4,46 - 4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,05 - 3,93 (m, 2H), 3,27 - 3,20 (m, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 4H), 2,66 - 2,55 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,36 - 2,27 (m, 1H), 1,95 - 1,87 (m, 1H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 1,33 - 1,21 (m, 3H).
755		LCMS m/z [M+1]: 708,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,25 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 – 6,82 (m, 2H), 6,71 (td, J = 9,2, 1,9 Hz, 1H), 6,34 – 6,29 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,74 – 5,42 (m, 1H), 4,40 – 4,37 (m, 1H), 4,23 – 4,20 (m, 4H), 4,06 – 4,02 (m, 1H), 3,97 – 3,93 (m, 1H), 2,89 – 2,86 (m, 1H), 2,62 – 2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 17,0, 9,8 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 17,1, 5,4 Hz, 1H), 1,60 – 1,38 (m, 3H), 1,29 – 1,16 (m, 3H).

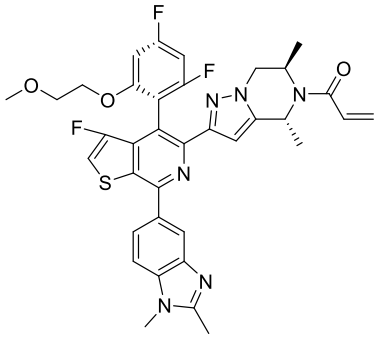
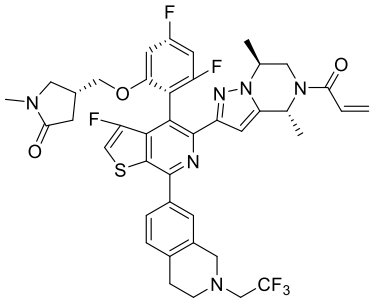
756		LCMS m/z [M+1]: 726,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,44 – 8,38 (m, 1H), 8,00 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 7,87 – 7,81 (m, 2H), 6,83 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 6,69 – 6,65 (m, 1H), 6,33 (d, J =16,4 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,86 – 5,83 (m, 1H), 5,79 – 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,31 (s, 3H), 4,08 – 4,05 (m, 1H), 3,93 – 3,90 (m, 1H), 3,35 (d, J = 10,0 Hz, 2H), 2,94 (dd, J = 10,0, 4,4 Hz, 1H), 2,69 – 2,63 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,33 – 2,27 (m, 1H), 2,03 – 1,97 (m, 1H), 1,54 – 1,35 (m, 3H), 1,34 – 1,18 (m, 3H).
757		LCMS m/z [M+1]: 726,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,17 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,78 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,38 – 6,21 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,51 (m, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,45 – 4,33 (m, 1H), 4,28 – 4,14 (m, 1H), 4,07 – 3,90 (m, 6H), 3,27 – 3,20 (m, 1H), 2,97 (dd, J = 10,1, 4,7 Hz, 1H), 2,67 – 2,54 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,40 - 2,22 (m, 1H), 1,98 (dd, J = 17,2, 5,4 Hz, 1H), 1,56 – 1,40 (m, 3H), 1,32 – 1,17 (m, 3H).

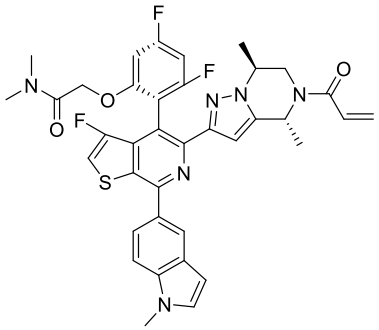
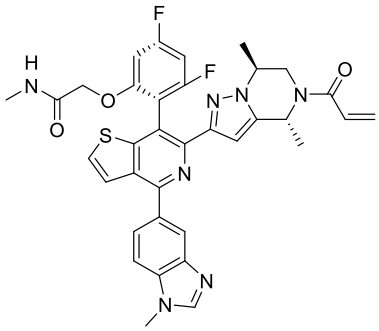
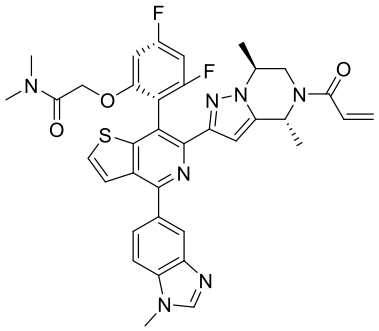
758		LCMS m/z [M+1]: 740,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,11 – 8,09 (m, 1H), 7,71 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 2H), 6,62 – 6,58 (m, 1H), 6,40 - 6,22 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,81 – 5,48 (m, 1H), 4,79 – 4,61 (m, 1H), 4,41 – 4,39 (m, 1H), 4,09 – 3,98 (m, 1H), 3,95 – 3,93 (m, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,28 – 3,25 (m, 1H), 2,94 (dd, J =5,2, 10,0 Hz, 1H), 2,72 (s, 3H), 2,69 – 2,58 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,29 – 2,23 (m, 1H), 2,04 – 1,98 (m, 1H), 1,54 – 1,35 (m, 3H), 1,34 – 1,18 (m, 3H).
759		LCMS m/z [M+1]: 714,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (s, 1H), 6,92 - 6,74 (m, 2H), 6,40 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 2H), 5,86 - 5,50 (m, 2H), 4,80 - 4,70 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,17 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,20 (m, 3H).
760		LCMS m/z [M+1]: 711,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,95 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,76(m, 2H), 6,63 – 6,55 (m, 2H), 6,37 – 6,17 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,42

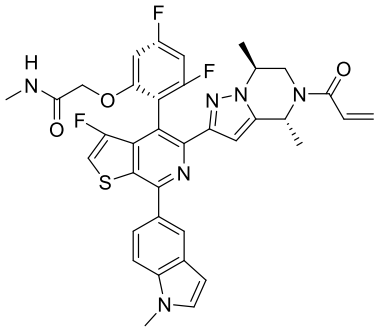
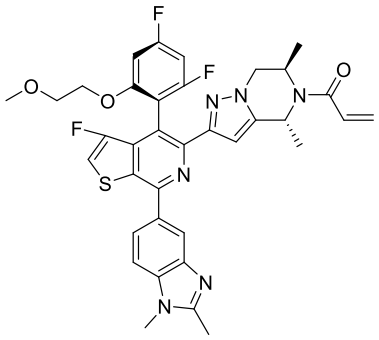
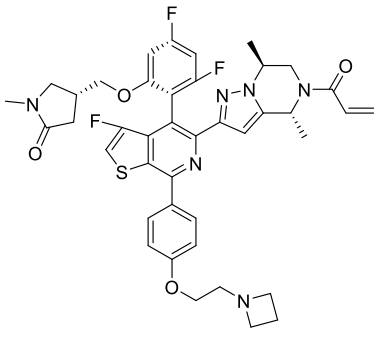
		– 4,35 (m, 1H),, 4,02 (dd, J = 9,2, 6,1 Hz, 1H), 3,97 – 3,79 (m, 4H), 3,22 (dd, J = 10,0, 8,3 Hz, 1H), 2,95 (dd, J = 10,1, 5,7 Hz, 1H), 2,75 – 2,65 (m, 1H), 2,18 (dd, J = 17,1, 9,2 Hz, 1H), 1,99 – 1,91 (m, 1H), 1,55 – 1,37 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 3H).
761		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 6,81 – 6,75 (m, 1H), 6,63 – 6,53 (m, 2H), 6,36 – 6,21 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,47 (m, 1H), 4,39 – 4,31 (m, 1H), 4,03 – 3,89 (m, 5H), 3,28 – 3,24 (m, 1H), 2,94 (dd, J = 10,0, 5,4 Hz, 1H), 2,66 – 2,57 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,26 (dd, J = 17,0, 9,6 Hz, 1H), 2,02 (dd, J = 17,2, 6,4 Hz, 1H), 1,55 – 1,39 (m, 3H), 1,30 – 1,18 (m, 3H).
762		LCMS m/z [M+1]: 700,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 - 8,47 (m, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 6,79 - 6,74 (m, 1H), 6,72 - 6,65 (m, 1H), 6,38 - 6,29 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,80 - 5,50 (m, 1H), 4,52 - 4,32 (m, 3H), 4,09 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 1,56 - 1,38 (m, 3H), 1,26 - 1,18 (m, 3H).

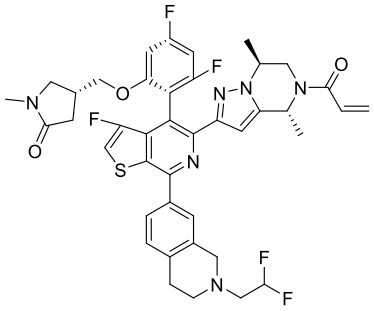
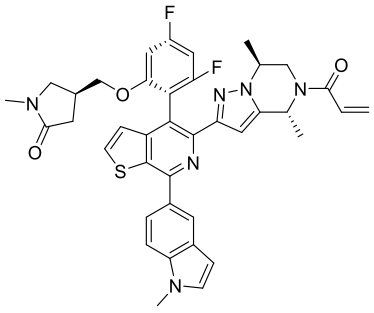
763		LCMS m/z [M+1]: 686,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 – 8,35 (m, 2H), 7,98 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,84 – 7,74 (m, 2H), 6,94 – 6,75 (m, 2H), 6,75 – 6,68 (m, 1H), 6,38 - 6,28 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76 - 5,45 (m, 1H), 4,79 - 4,56 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,31 (s, 3H), 3,96 - 3,71 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,53 - 1,39 (m, 3H), 1,26 - 1,15 (m, 3H).
764		LCMS m/z [M+1]: 810,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,35 (s, 1H), 8,88 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,62 (dt, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,31 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 - 5,50 (m, 2H), 4,45 - 4,40 (m, 1H), 4,23 (s, 2H), 4,05 - 3,95 (m, 2H), 3,52 - 3,40 (m, 2H), 3,30 - 3,25 (m, 2H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,65 - 2,50 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,33 - 2,26 (m, 1H), 1,84 (dd, J = 16,8 Hz, 4,8 Hz, 1H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,20 (m, 3H).
765		LCMS m/z [M+1]: 696,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,22 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,68 (m, 3H), 6,41 - 6,25 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,81 – 4,65 (m, 2H), 4,49 – 4,42 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,83 (s, 3H), 1,51 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).

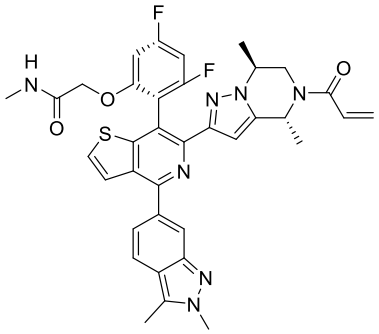
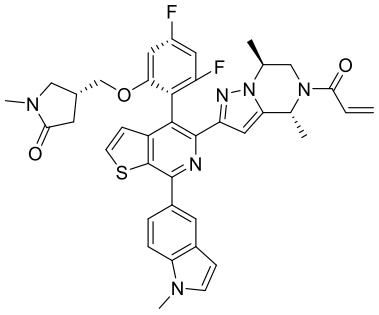
766		LCMS m/z [M+1]: 714,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,41 – 8,39 (m, 1H), 8,19 – 8,07 (m, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,87 (m, 1H), 6,86 – 6,74 (m, 1H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 6,35 – 6,30 (m, 2H), 5,90 – 5,85 (m, 1H), 5,84 – 5,47 (m, 1H), 4,81 – 4,75 (m, 2H), 4,46 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,86 (s, 6H), 1,58 - 1,22 (m, 6H).
767		LCMS m/z [M+1]: 682,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,23 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,73 (m, 3H), 6,44 (s, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,78 – 4,64 (m, 1H), 4,55 – 4,44 (m, 2H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 1,55 – 1,42 (m, 3H), 1,22 (d, J = 5,9 Hz, 3H).
768		LCMS m/z [M+1]: 700,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 – 8,29 (m, 2H), 7,95 (dd, J = 8,7, 1,0 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,72 (m, 2H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,26 (m, 2H), 5,88 – 5,79 (m, 1H), 5,73 - 5,42 (m, 1H), 4,82 – 4,68 (m, 3H), 4,49 - 4,41 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,95 - 3,74 (m, 1H), 2,84 (d, J = 6,5 Hz, 6H), 1,51 - 1,37 (m,

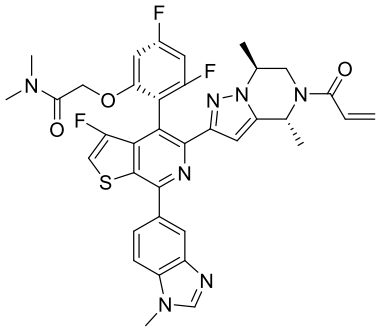
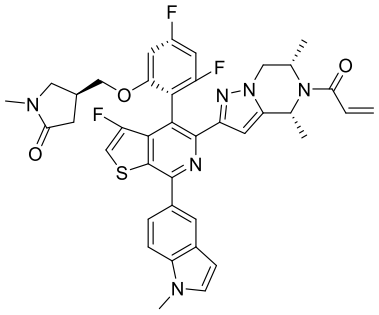
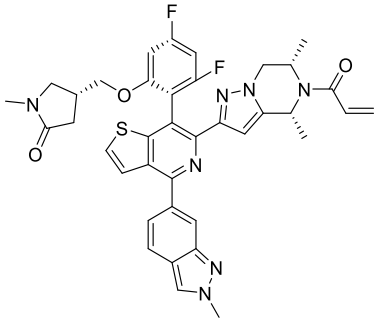
		3H), 1,33 - 1,29 (m, 3H).
769		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,72 (m, 2H), 6,65 - 6,55 (m, 1H), 6,34 (dd, J = 16,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,42 - 5,30 (m, 1H), 4,80 - 4,68 (m, 1H), 4,49 (dd, J = 13,6 Hz, 3,2 Hz, 1H), 4,16 (d, J = 13,6 Hz, 1H), 4,12 - 4,04 (m, 4H), 4,03 - 3,95 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,44 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,89 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
770		LCMS m/z [M+1]: 809,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 - 7,98 (m, 1H), 7,92 - 7,89 (m, 1H), 7,65 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,76 (m, 2H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 6,38 - 6,28 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,87 - 5,81 (m, 1H), 5,79 - 5,45 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,30 - 4,17 (m, 2H), 4,03 - 3,92 (m, 2H), 3,74 - 3,58 (m, 2H), 3,28- 3,24 (m, 1H), 3,19 - 3,12 (m, 2H), 2,99 - 2,93 (m, 1H), 2,65 - 2,54 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,39 - 2,28 (m, 1H), 1,95 - 1,86 (m, 1H), 1,54 - 1,37 (m, 3H), 1,36 - 1,18 (m, 7H).

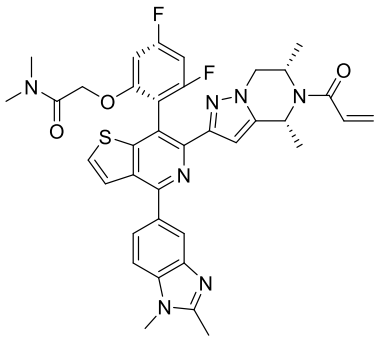
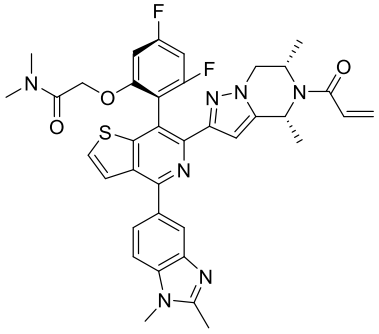
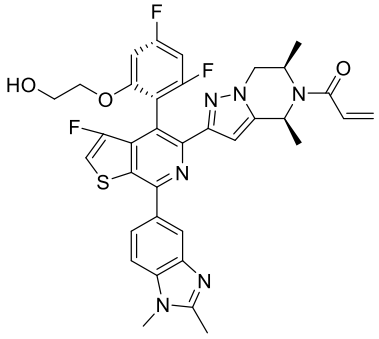
771		LCMS m/z [M+1]: 699,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,93 - 6,78 (m, 2H), 6,74 - 6,67 (m, 2H), 6,35 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,49 (m, 1H), 4,83 - 4,68 (m, 3H), 4,62 - 4,52 (m, 1H), 3,93 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 1,50 - 1,32 (m, 6H).
772		LCMS m/z [M+1]: 668,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,42 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,30 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,88 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 - 6,74 (m, 3H), 6,43 (s, 1H), 6,34 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,81 - 5,50 (m, 1H), 4,56 - 4,36 (m, 3H), 4,23 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 1,55 - 1,42 (m, 3H), 1,26 - 1,19 (m, 3H).
773		LCMS m/z [M+1]: 682,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,37 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,27 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,77 - 6,70 (m, 1H), 6,39 - 6,28 (m, 2H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,49 (m, 1H), 4,81 - 4,74 (m, 2H), 4,52 - 4,42 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 2,86 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 1,50 - 1,38 (m, 3H), 1,35 - 1,29 (m, 3H).

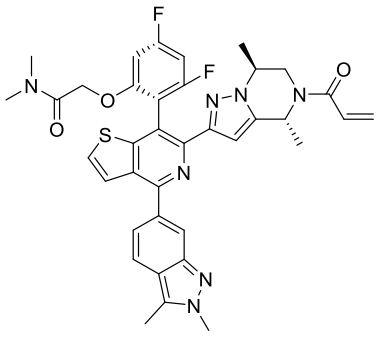
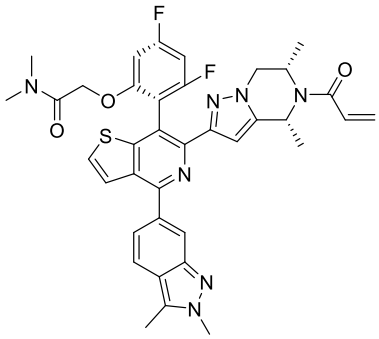
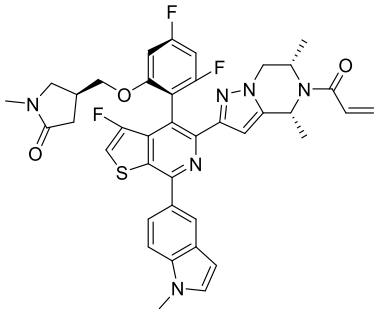
774		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 6,79 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,77 – 6,69 (m, 1H), 6,67 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,52 (m, 1H), 4,46 (s, 3H), 4,33 – 4,17 (m, 1H), 4,00 – 3,76 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 1,47 – 1,42 (m, 3H), 1,31 – 1,23 (m, 3H).
775		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (d, J = 0,8 Hz, 1H),8,40 (dd, J = 8,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d,J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 - 6,71 (m, 2H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 6,34 (dd, J = 16,6 Hz, 1,8 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,81 (dd, J = 10,4 Hz, 1,8 Hz, 1H), 5,40 - 5,29 (m, 1H), 4,79 - 4,66 (m, 1H), 4,51 (dd, J = 13,6 Hz, 3,0 Hz, 1H), 4,23 - 4,15 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08 - 4,03 (m, 1H), 4,01 - 3,92 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 1H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 0,87 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
776		LCMS m/z [M+1]: 771,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,12 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,94 – 6,74 (m, 2H), 6,62 – 6,52 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,26 – 6,18 (m, 1H), 5,88 – 5,80 (m, 1H), 5,78 – 5,46 (m,

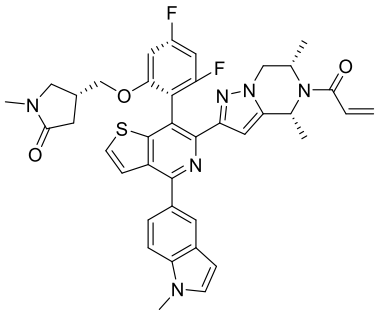
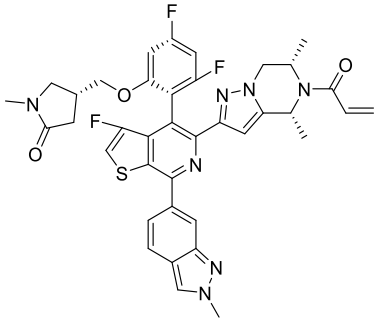
		1H), 4,42 – 4,34 (m, 1H), 4,19 (t, J = 5,1 Hz, 2H), 4,02 – 3,90 (m, 2H), 3,72 – 3,62 (m, 3H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 3,16 – 3,10 (m, 2H), 2,95 (dd, J = 10,2, 4,6 Hz, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,38 – 2,22 (m, 3H), 1,95 (dd, J = 16,8, 5,5 Hz, 1H), 1,54 – 1,38 (m, 3H), 1,30 – 1,18 (m, 3H).
777		LCMS m/z [M+1]: 791,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (dd, J = 7,9, 1,5 Hz, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,92 – 6,74 (m, 2H), 6,61 – 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,27 – 6,08 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,4 Hz, 1H), 5,77 – 5,47 (m, 1H), 4,41 – 4,34 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 0,5H), 4,01 – 3,80 (m, 4,5H), 3,34 (s, 1H), 3,26 – 3,20 (m, 1H), 3,06 – 2,93 (m, 6H), 2,62 – 2,53 (m, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,32 (dd, J = 17,1, 9,8 Hz, 1H), 1,95 (dd, J = 17,8, 4,8 Hz, 1H), 1,53 – 1,39 (m, 3H), 1,31 – 1,20 (m, 3H).
778		LCMS m/z [M+1]: 707,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,62 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,49 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,6, 2,0 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 3H), 6,75 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,38 – 6,30 (m, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 5,77 - 5,45 (m, 1H), 4,63 - 4,54 (m, 1H), 4,16 - 4,06 (m, 1H), 3,96 (s, 3H), 3,93 - 3,85 (m, 1H), 3,40 – 3,34 (m,

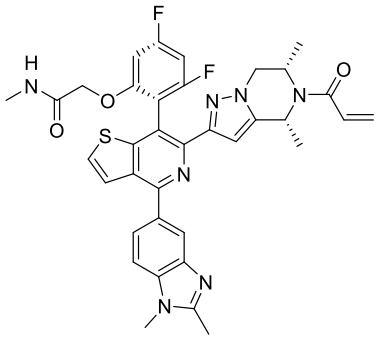
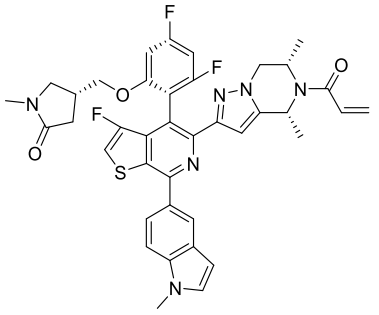
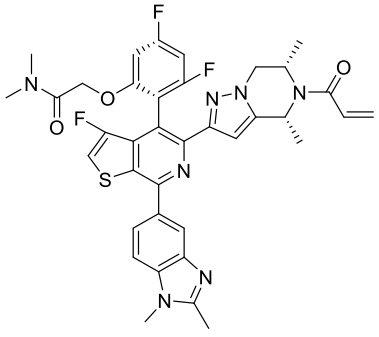
		1H), 2,83 (dd, J = 10,2, 3,6 Hz, 1H), 2,60 - 2,52 (m, 1H), 2,38 - 2,25 (m, 1H), 2,14 (s, 3H), 2,06 – 1,88 (m, 2H), 1,49 - 1,19 (m, 6H).
779		LCMS m/z [M+1]: 682,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 8,14 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 1,2, 8,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,83 (m, 3H), 6,36 – 6,32 (m, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,91 – 5,84 (m, 1H), 5,82 - 5,51 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,51 (d, J = 3,2 Hz, 2H), 4,23 (s, 3H), 3,98 – 3,46 (m, 1H), 2,77 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,54 – 1,35 (m, 3H), 1,34 – 1,16 (m, 3H).
780		LCMS m/z [M+1]: 707,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,59 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 7,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,91 – 6,77 (m, 2H), 6,74 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,79 – 5,46 (m, 1H), 4,66 – 4,57 (m, 1H), 4,03 (d, J = 3,9 Hz, 2H), 3,96 (s, 3H), 3,92 – 3,83 (m, 1H), 3,39 – 3,32 (m, 1H), 2,96 (dd, J = 10,1, 3,7 Hz, 1H), 2,64 – 2,54 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,31 (dd, J = 17,0, 10,1 Hz, 1H), 1,85 – 1,71 (m, 1H), 1,52 – 1,30 (m, 6H).

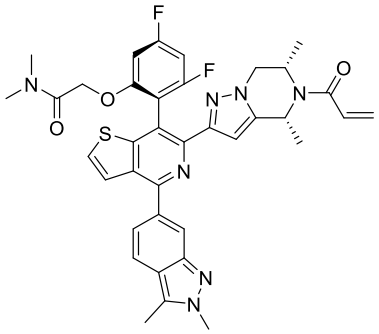
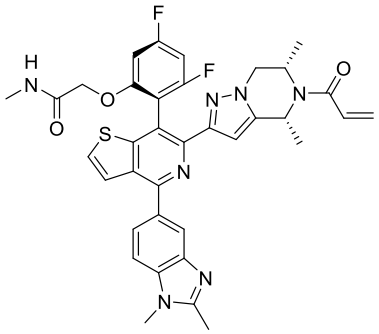
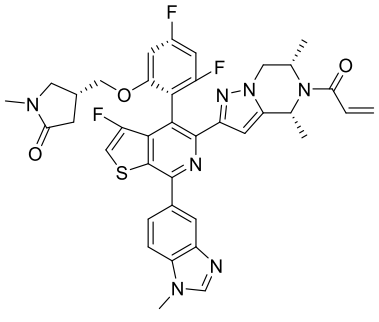
781		LCMS m/z [M+1]: 700,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 1H), 6,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,70 – 6,60 (m, 1H), 6,38 – 6,26 (m, 2H), 5,88 – 5,81 (m, 1H), 5,80 – 5,45 (m, 1H), 4,81 – 4,70 (m, 2H), 4,53 – 4,40 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,85 (s, 6H), 1,52 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 3H).
782		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 7,88 (dd, J = 8,6, 1,7 Hz, 1H), 7,55 – 7,43 (m, 2H), 7,20 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,79 – 6,62 (m, 2H), 6,58 – 6,46 (m, 2H), 6,15 (s, 2H), 5,70 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,36 (s, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,13 – 3,92 (m, 2H), 3,90 – 3,83 (m, 1H), 3,81 – 3,71 (m, 4H), 3,19 – 3,11 (m, 1H), 2,83 – 2,72 (m, 1H), 2,56 – 2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,24 – 2,10 (m, 1H), 1,95 – 1,81 (m, 1H), 1,42 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,07 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
783		LCMS m/z [M+1]: 707,7 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,01 – 7,93 (m, 2H), 7,75 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,80 – 6,69 (m, 2H), 6,20 (s, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,23 (s, 3H), 4,19 (s, 2H), 4,03 – 3,88 (m, 2H), 3,31 – 3,24

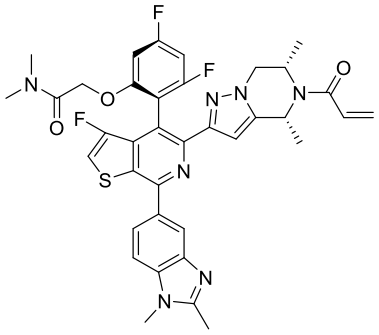
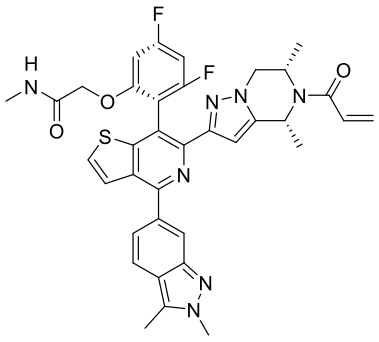
		(m, 1H), 2,91 – 2,83 (m, 1H), 2,55 – 2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 1H), 1,71 – 1,61 (m, 1H), 1,40 (d, J = 5,8 Hz, 3H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
784		LCMS m/z [M+1]: 695,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,06 (dd, J = 8,6, 1,8 Hz, 1H), 7,87 (t, J = 4,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 5,6, 1,5 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 2H), 6,73 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 63,0 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,78 (t, J = 14,4 Hz, 3H), 4,17 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,88 – 2,82 (m, 6H), 1,51 (t, J = 13,7 Hz, 3H), 1,21 (t, J = 9,0 Hz, 3H).
785		LCMS m/z [M+1]: 695,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 – 7,77 (m, 1H), 7,64 – 7,52 (m, 3H), 6,78 – 6,57 (m, 3H), 6,47 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,70 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,63 (m, J = 14,5 Hz, 3H), 4,01 (t, J = 10,1 Hz, 2H), 3,82 – 3,72 (m, 3H), 2,70 (d, J = 22,8 Hz, 6H), 2,59 – 2,52 (m, 3H), 1,47 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
786		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,05 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,57 (m, 3H), 6,36 – 6,18 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H),

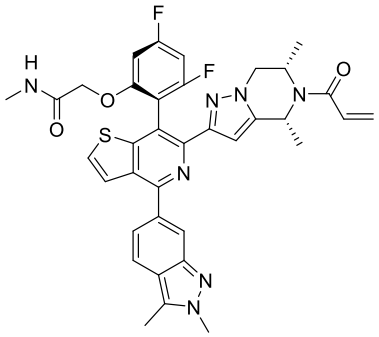
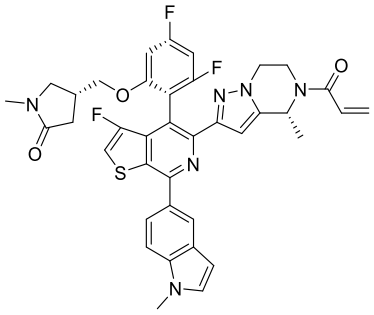
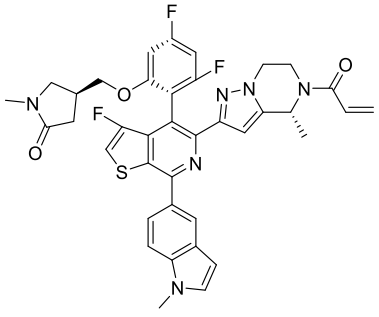
		4,21 – 4,08 (m, 2H), 4,02 – 3,96 (m, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 4H), 3,65 – 3,55 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,50 (d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,17 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
787		LCMS m/z [M+1]: 696,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,21 (s, 1H), 8,11 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 3H), 6,35 – 6,29 (m, 2H), 5,86 – 5,83 (m, 1H), 5,82 - 5,53 (m, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 2,88 (s, 3H), 2,77 (s, 3H), 1,58 - 1,22 (m, 6H).
788		LCMS m/z [M+1]: 696,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,85 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,71 (m, J = 18,8, 9,4, 5,5 Hz, 3H), 6,88 – 6,68 (m, 3H), 6,36 (d, J = 78,5 Hz, 2H), 5,80 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,75 (q, J = 14,6 Hz, 3H), 4,17 (s, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,79 (d, J = 1,7 Hz, 3H), 2,73 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,19 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
789		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,75 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,78 – 6,68 (m, 2H), 6,64 – 6,54 (m, 2H), 6,17 (s, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,76 – 4,71 (m, 1H), 4,11 (s, 2H), 3,92 – 3,84 (m, 1H), 3,83 –

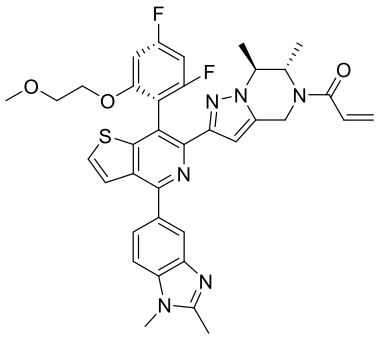
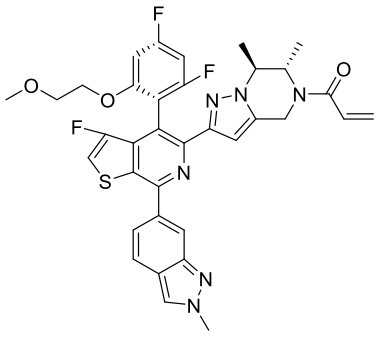
		3,77 (m, 4H), 3,24 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 2,93 – 2,84 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,41 (s, 3H), 2,32 – 2,21 (m, 1H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,41 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,08 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
790		LCMS m/z [M+1]: 706,8 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 – 7,54 (m, 2H), 7,48 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 2,8 Hz, 1H), 6,80 – 6,68 (m, 2H), 6,60 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 6,20 (s, 2H), 5,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,72 (s, 1H), 4,16 – 3,94 (m, 2H), 3,89 – 3,76 (m, 5H), 3,10 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 2,83 – 2,73 (m, 1H), 2,47 (s, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,20 (dd, J = 16,9, 10,0 Hz, 1H), 1,82 (dd, J = 16,9, 5,3 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,09 (d, J = 6,5 Hz, 3H).
791		LCMS m/z [M+1]: 726,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,86 – 7,75 (m, 2H), 7,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 6,78 – 6,64 (m, 2H), 6,58 – 6,46 (m, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,71 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,74 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 4,13 – 3,96 (m, 2H), 3,92 – 3,76 (m, 2H), 3,15 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,89 – 2,79 (m, 1H), 2,56 – 2,43 (m, 1H), 2,40 (s, 3H), 2,31 – 2,16 (m, 1H), 1,90 – 1,78 (m, 1H), 1,42 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,7 Hz, 3H).

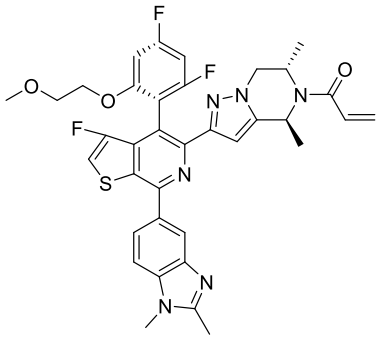
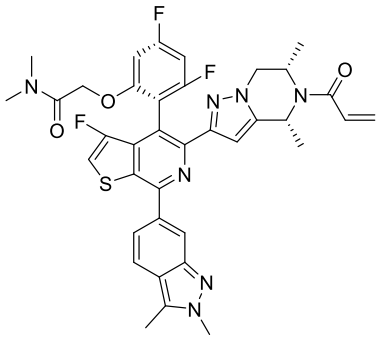
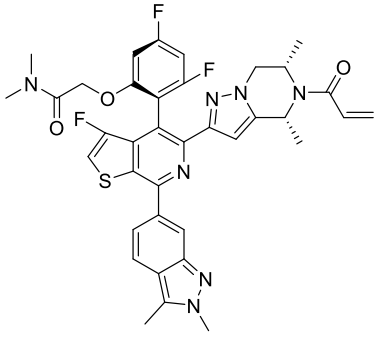
792		LCMS m/z [M+1]: 682,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 3H), 6,37 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,71 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,40 (s, 1H), 4,78 – 4,76 (m, 1H), 4,35 (s, 2H), 4,09 – 3,97 (m, 5H), 2,85 (s, 3H), 2,53 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
793		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,80 – 6,64 (m, 2H), 6,58 – 6,47 (m, 2H), 6,30 – 6,01 (m, J = 57,4 Hz, 2H), 5,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,73 (s, 1H), 4,02 (t, J = 14,4 Hz, 2H), 3,91 – 3,85 (m, 1H), 3,83 – 3,72 (m, 4H), 3,14 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,88 – 2,81 (m, 1H), 2,56 – 2,45 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,30 – 2,18 (m, 1H), 1,93 – 1,79 (m, 1H), 1,41 (d, J = 5,4 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
794		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,10 (dd, J = 8,6, 3,0 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,76 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,67 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,42 – 6,19 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,80 (dd, J = 30,7, 14,7 Hz, 3H), 4,19

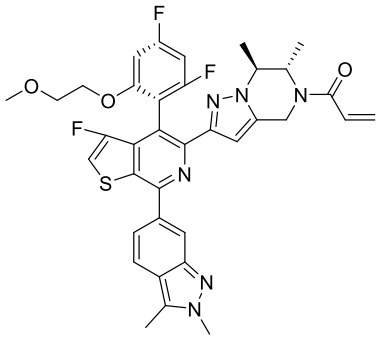
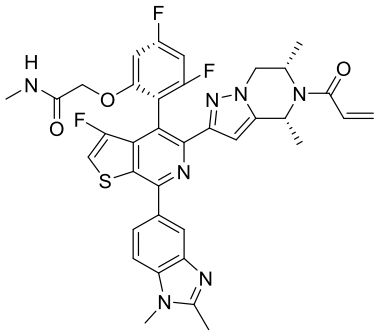
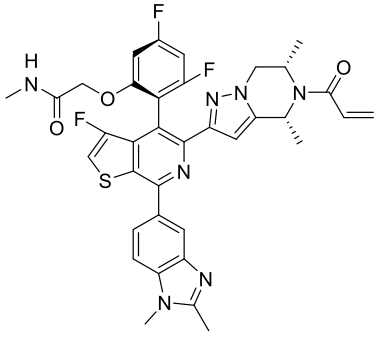
		(t, J = 10,6 Hz, 2H), 4,11 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,90 (d, J = 1,8 Hz, 6H), 1,50 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
795		LCMS m/z [M+1]: 696,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,85 (dd, J = 8,6, 1,0 Hz, 1H), 7,76 – 7,64 (m, 3H), 6,88 – 6,68 (m, 3H), 6,52 (d, J = 45,0 Hz, 1H), 6,27 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,74 (q, J = 14,6 Hz, 3H), 4,23 – 4,06 (m, 5H), 2,77 (dd, J = 33,3, 11,8 Hz, 9H), 1,57 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
796		LCMS m/z [M+1]: 682,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,14 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,77 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,63 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,77 – 6,68 (m, 3H), 6,36 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,76 – 4,64 (m, 1H), 4,34 (t, J = 10,4 Hz, 2H), 4,08 (s, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,55 (s, 3H), 1,45 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,06 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
797		LCMS m/z [M+1]: 726,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,79 – 6,66 (m, 2H), 6,53 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,15 (s, 2H), 5,70 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,37 (s, 1H), 4,73 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 4,01 (t, J = 16,1 Hz, 2H), 3,92 – 3,84 (m, 4H),

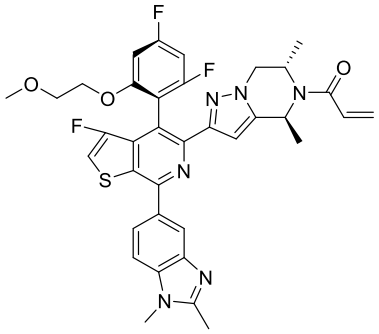
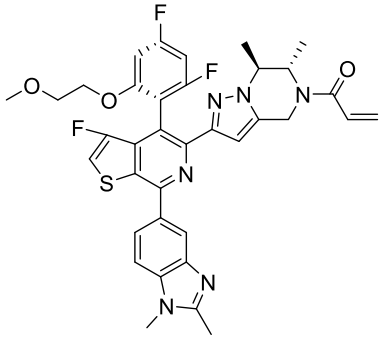
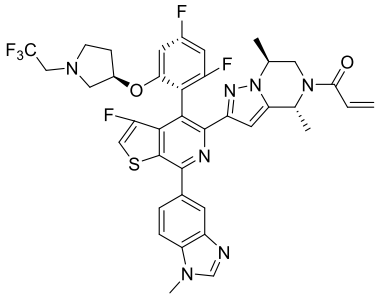
		3,80 (dd, J = 9,1, 4,8 Hz, 1H), 3,14 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 2,84 (dd, J = 10,0, 4,8 Hz, 1H), 2,58 – 2,44 (m, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,23 (dd, J = 17,1, 9,8 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 17,1, 5,6 Hz, 1H), 1,42 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
798		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,41 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,75 – 6,63 (m, 2H), 6,48 (s, 1H), 6,32 (d, J = 38,5 Hz, 1H), 5,82 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,75 (dd, J = 29,1, 14,8 Hz, 3H), 4,18 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,87 (s, 6H), 1,56 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
799		LCMS m/z [M+1]: 682,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,70 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,78 – 4,73 (m, 1H), 4,40 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 4,12 (s, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

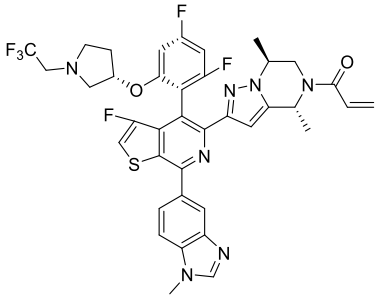
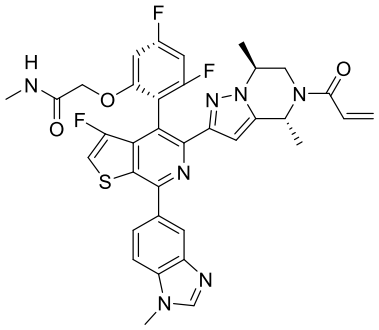
800		LCMS m/z [M+1]: 682,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,11 (s, 1H), 8,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,90 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 6,86 – 6,70 (m, 3H), 6,25 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,39 (s, 1H), 4,78 – 4,73 (m, 1H), 4,40 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 4,12 (s, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,43 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,09 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
801		LCMS m/z [M+1]: 711,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,43 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,03 – 7,94 (m, 2H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,94 - 6,78 (m, 2H), 6,76 – 6,66 (m, 2H), 6,35 - 6,22 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,49 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 1H), 4,10 – 3,96 (m, 2H), 3,94 (s, 3H), 3,40 - 3,28 (m, 1H), 3,03 - 2,89 (m, 1H), 2,68 – 2,56 (m, 1H), 2,45 (s, 3H), 2,42 - 2,31(m, 1H), 1,90 - 1,79(m, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 3H).
802		LCMS m/z [M+1]: 711,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,76 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,68 (m, 4H), 6,30 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,75 - 5,57 (m, 1H), 4,34 (dd, J = 13,2, 2,8 Hz, 1H), 4,09 (dd, J = 9,2, 4,0 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,40 - 3,89 (m,

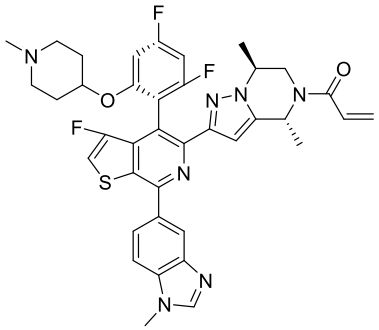
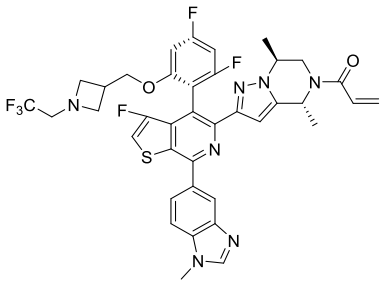
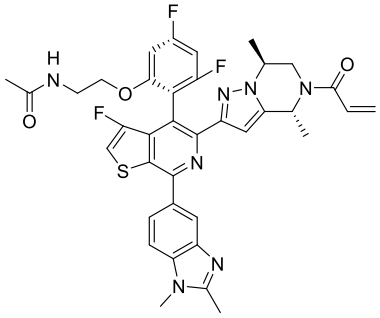
		1H), 3,45 – 3,36 (m, 1H), 2,90 (dd, J = 10,4, 4,0 Hz, 1H), 2,65 - 2,57 (m, 1H), 2,40 – 2,31 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 1,92 (dd, J = 17,2, 4,2 Hz, 1H), 1,53 - 1,34 (m, 3H).
803		LCMS m/z [M+1]: 669,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 5,6, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, J = 21,4, 11,0 Hz, 2H), 6,74 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,7, 1,7 Hz, 1H), 6,26 (d, J = 15,7 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,22 (dd, J = 53,3, 16,9 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,2 Hz, 1H), 4,42 – 4,25 (m, 2H), 4,17 – 4,09 (m, 4H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,08 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,35 (s, 3H), 1,26 – 1,15 (m, 3H).
804		LCMS m/z [M+1]: 673,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,73 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,82 – 6,65 (m, 2H), 6,52 (dd, J = 12,9, 5,5 Hz, 1H), 6,20 (dd, J = 16,7, 1,8 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,73 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,10 (dd, J = 49,7, 17,5 Hz, 1H), 4,54 (d, J = 19,9 Hz, 1H), 4,27 – 4,14 (m, 5H), 4,02 – 3,95 (m, 1H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,37 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 2,99 (s, 3H), 1,20 (d, J = 11,1 Hz, 3H), 1,14 – 1,03 (m, 3H).

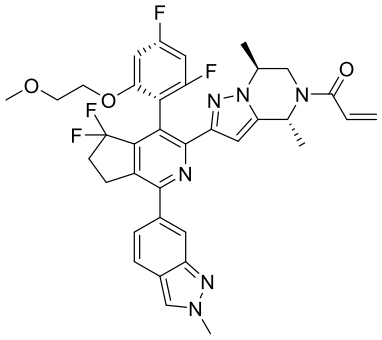
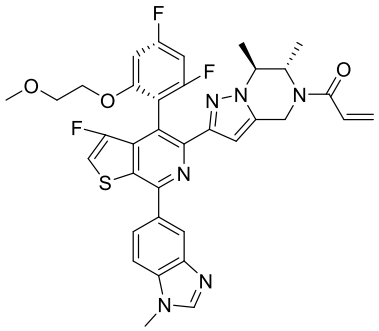
805		LCMS m/z [M+1]: 687 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,63 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,25 (s, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,85 (s, 1H), 4,25 – 4,07 (m, 3H), 4,04 – 3,97 (m, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,54 – 3,45 (m, 2H), 3,10 (d, J = 10,6 Hz, 3H), 2,69 (s, 3H), 1,53 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
806		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,67 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 5,83 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,51 (s, 1H), 4,88 – 4,74 (m, 3H), 4,28 – 4,15 (m, 5H), 2,88 (s, 6H), 2,76 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
807		LCMS m/z [M+1]: 714,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,73 – 6,62 (m, 2H), 6,50 (s, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,73 (q, J = 14,5 Hz, 3H), 4,16 (d, J = 14,2 Hz, 5H), 2,84 (d, J = 10,4 Hz, 6H), 2,74 (s, 3H), 1,57 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,25 – 1,21 (m, 3H).

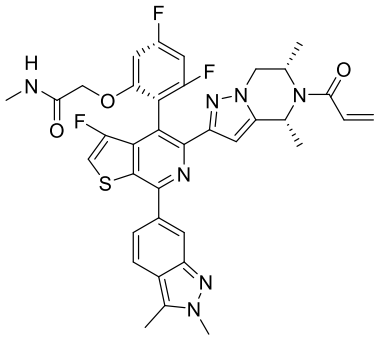
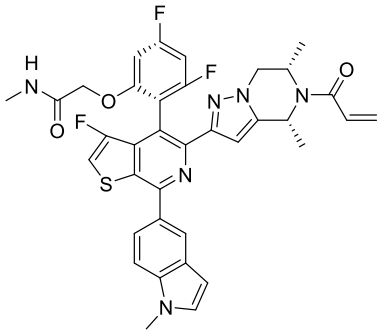
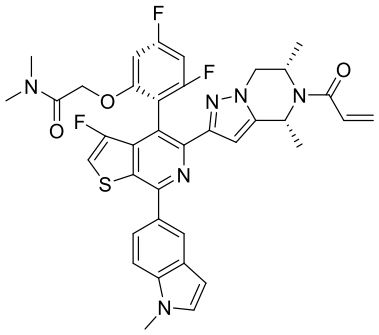
808		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,30 (s, 1H), 7,95 – 7,91 (m, 1H), 7,80 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 6,68 – 6,61 (m, 1H), 6,32 (dd, J = 16,6, 1,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,32 – 5,14 (m, 1H), 4,66 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 2H), 4,21 – 3,98 (m, 5H), 3,49 (s, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,76 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,21 (d, J = 14,6 Hz, 3H).
809		LCMS m/z [M+1]: 700,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,40 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,70 (m, 2H), 6,33 (d, J = 38,3 Hz, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,86 – 4,78 (m, 1H), 4,41 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 4,15 (s, 1H), 4,10 (d, J = 6,2 Hz, 4H), 2,93 (s, 3H), 2,65 (s, 3H), 1,54 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
810		LCMS m/z [M+1]: 700,0 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,10 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,75 (dd, J = 12,0, 5,6 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 36,4 Hz, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,49 (s, 1H), 4,87 – 4,82 (m, 1H), 4,41 (s, 2H), 4,19 (s, 1H), 4,11 – 4,03 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,55 (d, J = 6,5

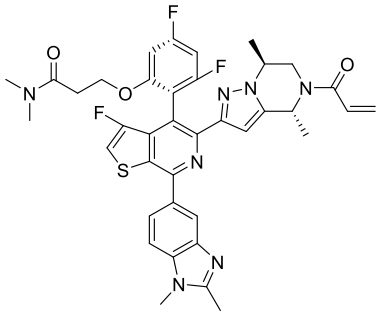
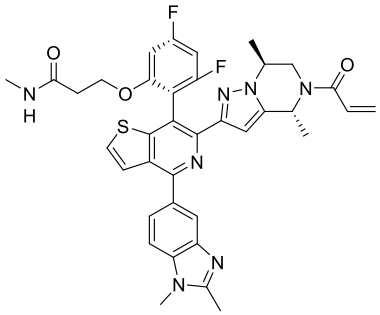
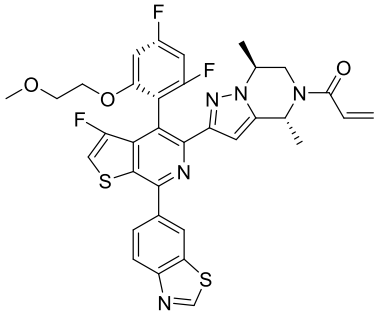
		Hz, 3H), 1,16 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
811		LCMS m/z [M+1]: 687 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,4, 10,4 Hz, 2H), 6,69 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,48 (s, 1H), 4,28 – 4,07 (m, 7H), 4,00 – 3,95 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,53 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
812		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,6, 1,6 Hz, 1H), 6,21 (d, J = 14,6 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,31 – 5,14 (m, 1H), 4,66 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 4,39 – 4,13 (m, 2H), 4,12 – 3,97 (m, 5H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,35 (d, J = 4,6 Hz, 3H), 1,21 (dd, J = 21,0, 5,2 Hz, 3H).
813		LCMS m/z [M+1]: 766,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,48 (s, 1H), 8,62 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 8,49 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 - 6,84 (m, 1H), 6,82 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,70 - 6,62 (m, 1H), 6,37 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 5,88 (dd, J = 10,5,

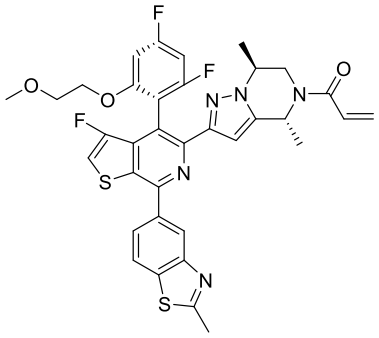
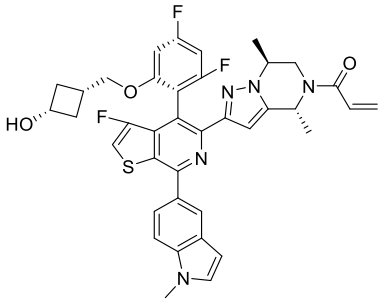
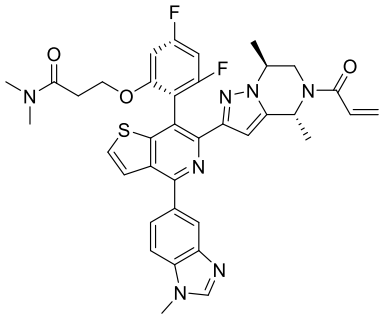
		1,4 Hz, 1H), 5,82 - 5,48 (m, 1H), 5,01 - 4,95 (m, 1H), 4,47 - 4,36 (m, 1H), 4,25 (s, 3H), 3,29 - 3,21 (m, 1H), 3,20 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,84 (m, 2H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,30 - 2,20 (m, 1H), 1,95 - 1,85 (m, 1H), 1,54 - 1,40 (m, 3H), 1,34 - 1,23 (m, 3H).
814		LCMS m/z [M+1]: 766,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,45 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,46 (dd, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,61 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 1H), 6,77 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,68 - 6,59 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,43 (m, 1H), 5,02 - 4,94 (m, 1H), 4,44 - 4,32 (m, 1H), 4,23 (s, 3H), 3,27 - 3,21 (m, 1H), 3,19 - 3,00 (m, 2H), 2,93 - 2,85 (m, 1H), 2,81 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 2,72 - 2,56 (m, 1H), 2,24 - 2,06 (m, 1H), 1,89 - 1,75 (m, 1H), 1,57 - 1,37 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 3H).
815		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 - 6,60 (m, 1H), 6,95 - 6,74 (m, 2H), 7,74 - 6,63 (m, 1H), 6,39 (s, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,88 - 5,81 (m, 1H), 5,80 - 5,45 (m, 1H), 4,54 - 4,34 (m, 3H), 4,22 (s, 3H), 2,64 (s, 1H), 1,60 - 1,38 (m, 3H), 1,29 - 1,15 (s, 3H).

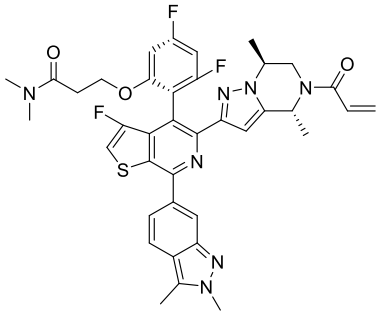
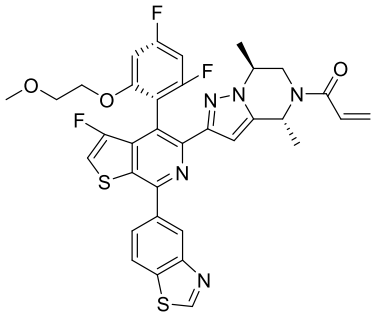
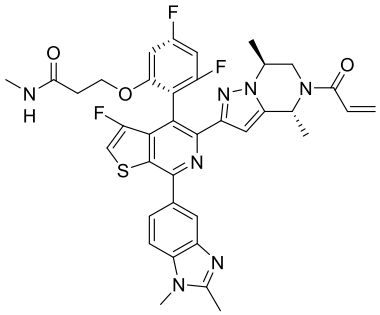
816		LCMS m/z [M+1]: 712,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 8,64 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 8,48 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 - 7,60 (m, 1H), 7,01 - 6,80 (m, 2H), 6,74 - 6,64 (m, 1H), 6,52 - 6,19 (m, 2H), 5,91 - 5,84 (m, 1H), 5,82 - 5,46 (m, 1H), 4,84 - 4,58 (m, 2H), 4,47 - 4,31 (m, 1H), 4,24 (s, 3H), 3,52 - 3,38 (m, 1H), 3,25 - 3,04 (m, 2H), 2,84 (s, 1H), 2,52 (s, 2H), 2,47 - 1,88 (m, 4H), 1,70 - 1,40 (m, 4H), 1,34 - 1,19 (m, 3H).
817		LCMS m/z [M+1]: 766,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,63 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,79 (m, 2H), 6,67 (td, J = 9,0, 2,2 Hz, 1H), 6,39 – 6,28 (m, 2H), 5,85 (dd, J = 10,6, 2,0 Hz, 1H), 5,77 - 5,45(m, 1H), 4,80 - 4,56 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,15 – 3,94 (m, 4H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,73 – 3,63 (m, 1H), 3,49 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 3,40 – 3,32 (m, 1H), 3,28 – 3,07 (m, 2H), 1,54 - 1,40 (m, 3H), 1,27 - 1,16 (m, 3H).
818		LCMS m/z [M+1]: 714,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,38 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,60 (dt, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 6,35 - 6,22 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,80 - 5,45 (m, 1H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,10 -

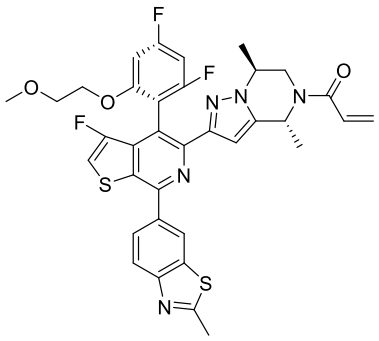
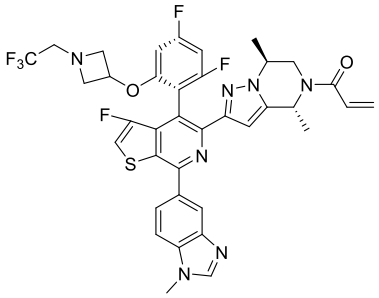
		4,00 (m, 5H), 2,92 (s, 3H), 1,68 (s, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,20 (m, 3H).
819		LCMS m/z [M+1]: 675,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,89 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,72 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 6,93 – 6,82 (m, 1H), 6,78 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,65 – 6,56 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,74 – 5,50 (m, 1H), 4,47 – 4,38 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 4,27 – 4,17 (m, 1H), 4,12 – 4,05 (m, 2H), 3,91 – 3,77 (m, 1H), 3,54 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,39 – 3,35 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 2,72 – 2,59 (m, 2H), 1,54 – 1,40 (m, 3H), 1,34 – 1,28 (m, 3H).
820		LCMS m/z [M+1]: 673,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,47 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,16 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (t, J = 13,6 Hz, 2H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (dd, J = 16,6, 1,6 Hz, 1H), 6,23 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,19 (d, J = 52,2 Hz, 1H), 4,66 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 4,39 – 4,19 (m, 5H), 4,15 – 3,99 (m, 2H), 3,48 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,25 – 1,16 (m, 3H).

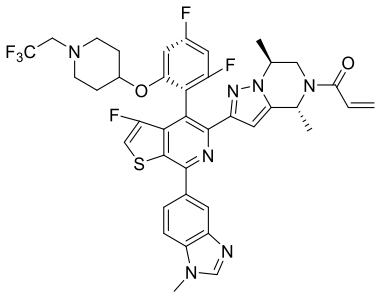
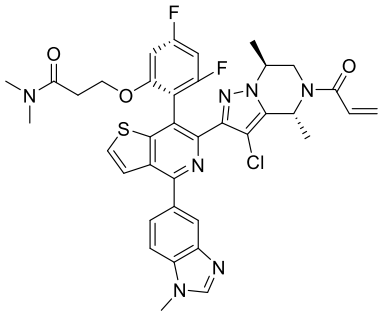
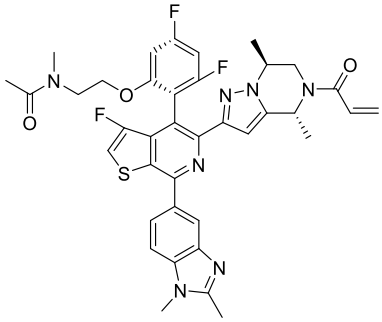
821		LCMS m/z [M+1]: 700,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,92 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,66 (s, 1H), 6,85 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,78 – 6,71 (m, 2H), 6,42 (s, 1H), 6,29 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,84 (s, 1H), 4,41 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 4,19 (s, 4H), 4,11 (s, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,58 – 1,53 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
822		LCMS m/z [M+1]: 685,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,96 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 3H), 6,67 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,36 (s, 1H), 6,33 – 6,18 (d, 1H), 5,83 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,52 (s, 1H), 4,87 – 4,82 (m, 1H), 4,44 (d, J = 3,5 Hz, 2H), 4,17 (s, 2H), 3,94 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,55 (d, J = 5,5 Hz, 3H), 1,24 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
823		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 7,94 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,71 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,40 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 2H), 6,71 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,37 (s, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,50 (s, 1H), 4,80 (d, J = 15,0 Hz, 2H), 4,26 (s, 2H), 3,95 (s, 3H), 2,92 (d, J = 8,3 Hz, 6H), 1,49 (d, J = 6,3 Hz, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

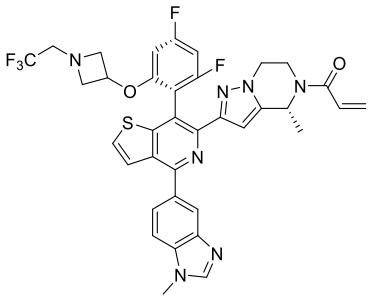
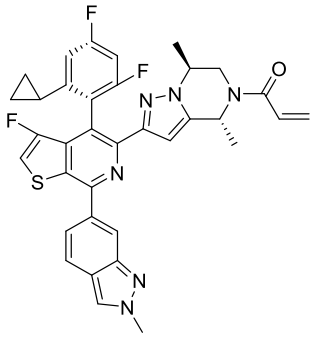
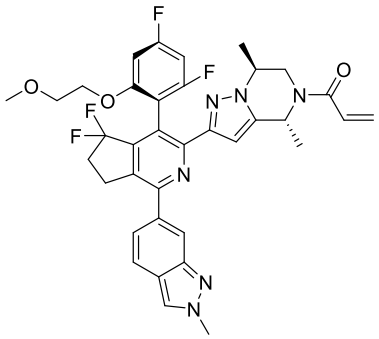
824		LCMS m/z [M+1]: 728,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,40 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,92 - 6,79 (m, 2H), 6,65 - 6,57 (m, 1H), 6,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,21 - 6,07 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,78 - 5,44 (m, 1H), 4,51 - 4,37 (m, 1H), 4,33 - 4,11 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,61 - 2,55 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 1,52 - 1,37 (m, 3H), 1,32 - 1,24 (m, 3H).
825		LCMS m/z [M+1]: 696,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,25 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,96 - 6,84 (m, 2H), 6,72 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,35 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,23 (s, 1H), 5,90 – 5,83 (m, 1H), 5,80 – 5,45 (m, 1H), 4,80 - 4,62 (m, 1H), 4,51 - 4,41 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,23 - 4,16 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,94 - 3,83 (m, 1H), 3,57 - 3,42 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,40 - 2,32 (m, 5H), 1,50 - 1,40 (s, 3H), 1,33 – 1,28 (m, 3H).
826		LCMS m/z [M+1]: 676,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,33 (d, J = 1,3 Hz, 2H), 7,72 - 7,66 (m, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 2H), 6,70 – 6,61 (m, 1H), 6,35 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,17 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,47 (m, 1H), 4,52 – 4,43 (m, 1H), 4,32 - 4,18 (m, 1H), 4,14 - 4,09 (m, 1H), 4,07 – 4,01 (m, 1H),

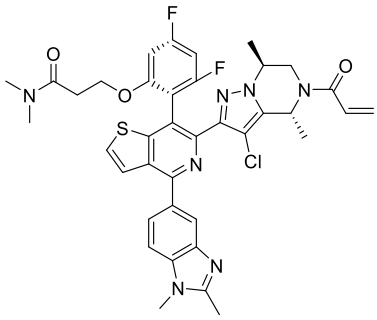
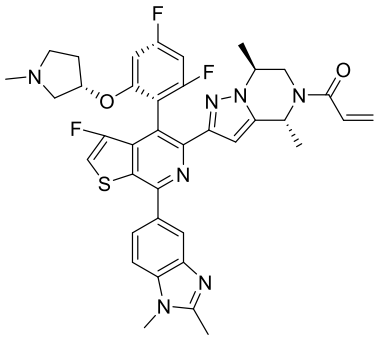
		3,91 - 3,79 (m, 1H), 3,48 (dt, J = 4,4, 2,6 Hz, 2H), 3,11 (d, J = 2,4 Hz, 3H), 1,48 - 1,38 (m, 3H), 1,38 – 1,32 (m, 3H).
827		LCMS m/z [M+1]: 690,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,67 - 8,63 (m, 1H), 8,21 - 8,12 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,96 - 6,76 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,28 - 6,18 (m, 1H), 5,89 - 5,81 (m, 1H), 5,80 - 5,46 (m, 1H), 4,46 - 4,37 (m, 1H), 4,31 - 3,79 (m, 3H), 3,48 (t, J = 4,9 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,90 (s, 3H), 1,55-1,38 (m, 3H), 1,37 - 1,21 (m, 3H).
828		LCMS m/z [M+1]: 698,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,97 – 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 2H), 6,71 – 6,62 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,88 – 5,82 (m, 1H), 5,79 – 5,45 (m, 1H), 4,62 – 4,48 (m, 1H), 4,00 – 3,82 (m, 6H), 2,17 – 1,89 (m, 3H), 1,53 – 1,24 (m, 8H).
829		LCMS m/z [M+1]: 696,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,36 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,29 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,12 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,27 - 6,17 (m, 1H), 5,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,79 - 5,45 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,34 - 4,26 (m, 1H), 4,24 - 4,19 (m, 4H), 2,60 - 2,54 (m,

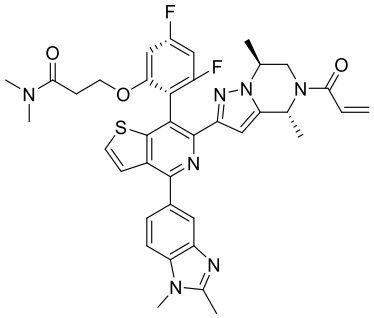
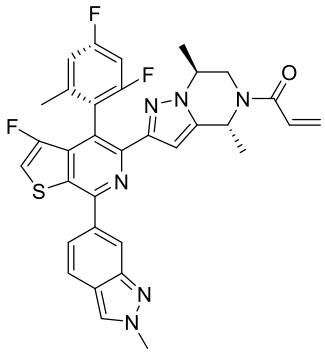
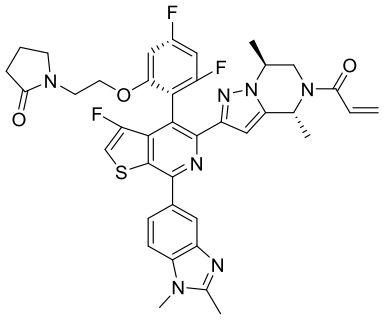
		5H), 2,46 (s, 3H), 1,51 - 1,38 (m, 3H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).
830		LCMS m/z [M+1]: 728,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,83 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,69 (m, 1H), 6,95 - 6,81 (m, 2H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 6,35 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,80 - 5,46 (m, 1H), 4,53 - 4,42 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,22 (s, 3H), 4,20 - 4,14 (m, 1H), 3,94 - 3,80 (m, 1H), 2,78 (s, 3H), 2,67 - 2,54 (m, 8H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,35 - 1,25 (m, 3H).
831		LCMS m/z [M+1]: 676,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,41 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,27 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 - 7,64 (m, 1H), 6,96 - 6,78 (m, 2H), 6,70 - 6,60 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,80 - 5,46 (m, 1H), 4,52 - 4,40 (m, 1H), 4,31 - 4,20 (m, 1H), 4,16 - 4,00 (m, 2H), 3,94 - 3,80 (m, 1H), 3,49 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 1,57 - 1,40 (m, 3H), 1,38 - 1,26 (m, 3H).
832		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,96 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 - 6,71 (m, 1H), 6,67 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,53 - 6,43 (m, 1H), 6,22 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,69 - 5,35 (m,

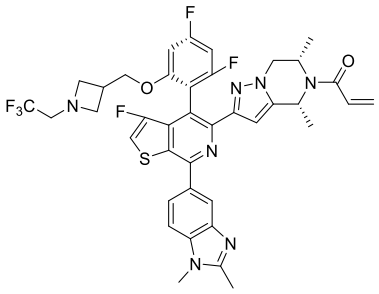
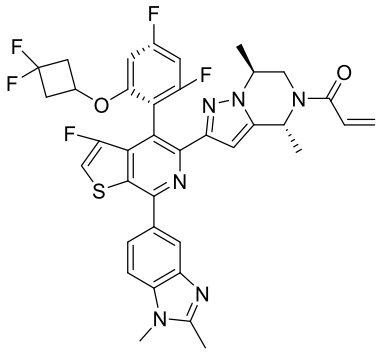
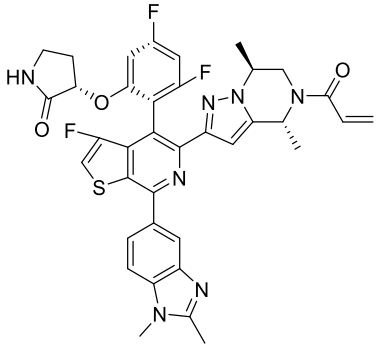
		1H), 4,68 - 4,45 (m, 1H), 4,37 - 4,26 (m, 1H), 4,19 - 4,10 (m, 1H), 4,06 - 3,98 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 2,57 (s, 3H), 2,30 - 2,24 (m, 5H), 1,44 - 1,28 (m, 3H), 1,21 - 1,16 (m, 3H).
833		LCMS m/z [M+1]: 690,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,73 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 8,26 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 6,84 (d, J = 10,8 Hz, 2H), 6,71 - 6,58 (m, 1H), 6,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,80 - 5,43 (m, 1H), 4,55 - 4,38 (m, 1H), 4,16 - 4,08 (m, 1H), 4,07 - 3,99 (m, 1H), 3,48 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,11 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 1,53 - 1,39 (m, 3H), 1,38 - 1,24 (m, 3H).
834		LCMS m/z [M+1]: 752,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,49 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,99 – 6,81 (m, 1H), 6,70 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 5,87 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,81 – 5,53 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,36 – 4,13 (m, 4H), 4,11 – 3,97 (m, 2H), 3,90 (s, 1H), 3,46 – 3,35 (m, 2H), 3,32 – 3,19 (m, 3H), 1,57 – 1,41 (m, 3H), 1,35 – 1,21 (m, 3H).

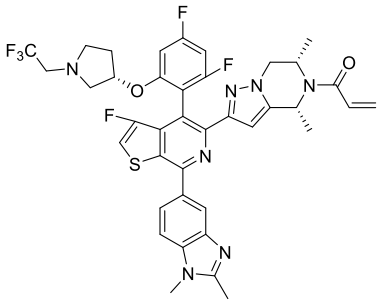
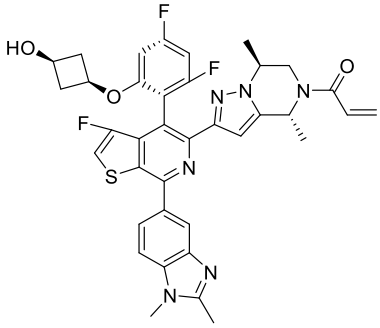
835		LCMS m/z [M+1]: 780,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,44 (s, 1H), 8,64 - 8,61 (m, 1H), 8,48 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 6,68 - 6,59 (m, 1H), 6,37 - 6,28 (m, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,78 - 5,42 (m, 1H), 4,53 - 4,37 (m, 2H), 4,31 - 4,15 (m, 4H), 3,13 - 2,99 (m, 2H), 2,65 - 2,47 (m, 4H), 1,94 - 1,76 (m, 2H), 1,68 - 1,57 (m, 1H), 1,55 - 1,20 (m, 8H).
836		LCMS m/z [M+1]: 730,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,40 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,32 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,14 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,91 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 6,97 - 6,73 (m, 2H), 6,66 - 6,57 (m, 1H), 6,36 (dd, J = 16,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,89 - 5,82 (m, 1H), 5,80 - 5,38 (m, 1H), 4,39 - 4,28 (m, 2H), 4,27 - 4,12 (m, 5H), 2,73 - 2,63 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,59 - 2,53 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 1,61 - 1,49 (m, 3H), 1,32 - 1,23 (m, 3H).
837		LCMS m/z [M+1]: 728,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 8,44 – 8,34 (m, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 1H), 7,59 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 2H), 6,68 – 6,56 (m, 1H), 6,37 – 6,21(m, 2H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,78 – 5,49 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,27 – 4,10 (m, 2H), 4,10 – 4,03 (m, 3H), 3,62 – 3,42 (m, 2H), 2,98 – 2,85

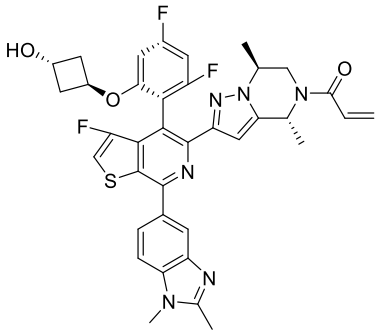
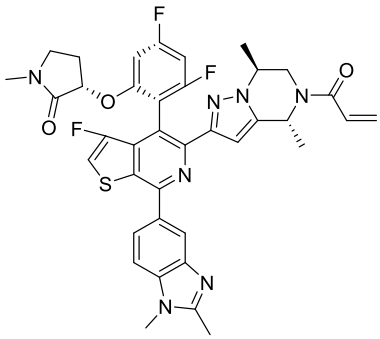
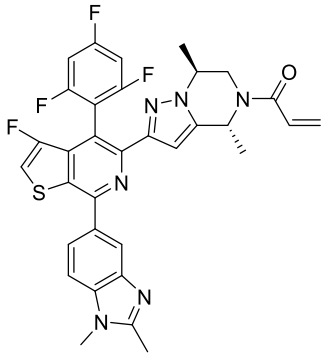
		(m,3H), 2,62 (s, 1,68H), 2,43 (s, 1,24H), 1,56 – 1,39 (m, 3H), 1,31 – 1,21 (m, 3H).
838		LCMS m/z [M+1]: 720,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,39 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,31 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,87 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,64 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,29 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,41 (m, 1H), 4,29 – 3,99 (m, 5H), 3,96 – 3,81 (m, 2H), 3,29 – 2,96 (m, 6H), 1,54 – 1,36 (m, 3H).
839		LCMS m/z [M+1]: 639,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (d, J = 14,2 Hz, 2H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,77 (s, 1H), 6,87 (t, J = 8,8 Hz, 2H), 6,61 (d, J = 9,9 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,75 - 5,44 (m, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,31 (s, 3H), 1,55 - 1,37 (m, 4H), 1,36 - 1,22 (m, 3H), 0,73 - 0,60 (m, 3H), 0,57 - 0,48 (m, 1H).
840		LCMS m/z [M+1]: 675,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,10 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,70 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 6,64 (t, J = 9,4 Hz, 1H), 6,39 – 6,29 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,57 (m, 1H), 4,62 (s, 3H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,07 – 3,98 (m,

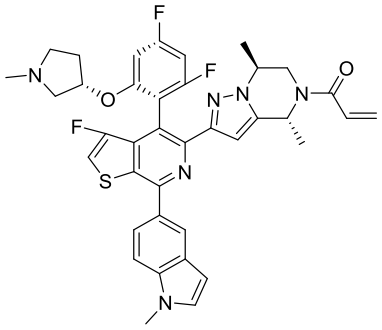
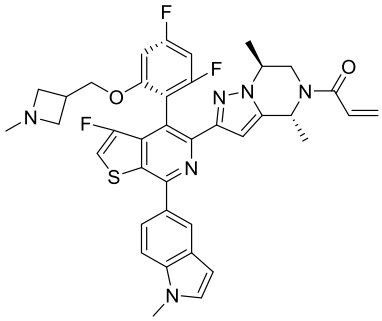
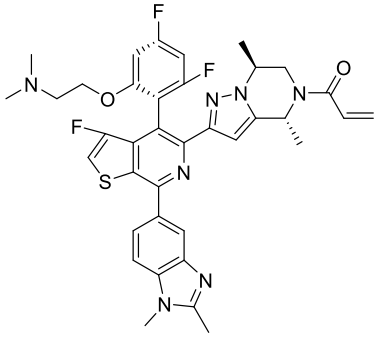
		1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,88 – 3,77 (m, 1H), 3,54 – 3,40 (m, 4H), 3,14 (s, 3H), 2,73 – 2,57 (m, 2H), 1,55 – 1,44 (m, 3H), 1,27 – 1,19 (m, 3H).
841		LCMS m/z [M+1]: 744,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 5,6, 0,9 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,84 (m, 2H), 6,63 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,36 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 5,89 – 5,77 (m, 2H), 4,35 – 4,20 (m, 3H), 4,11 (s, 3H), 2,95 (s, 3H), 2,73 – 2,66 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,60 – 2,56 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 1,59 – 1,50 (m, 3H), 1,19 – 1,14 (m, 3H)
842		LCMS m/z [M+1]: 712,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,39 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,94 - 6,79 (m, 2H), 6,72 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,50 - 6,27 (m, 2H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,80 - 5,47 (m, 1H), 5,28 - 5,14 (m, 1H), 4,41 - 4,30 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,93 - 3,77 (m, 1H), 3,68 - 3,54 (m, 1H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,87 - 2,68 (m, 2H), 2,61 - 2,44 (m, 2H), 2,34 - 2,16 (m, 1H), 1,59 - 1,41 (m, 3H), 1,28 - 1,13 (m, 3H).

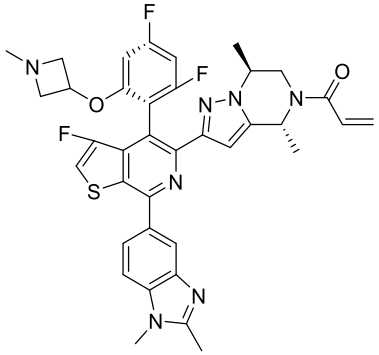
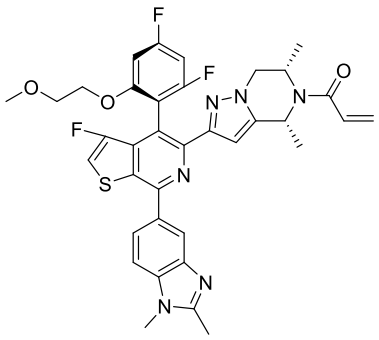
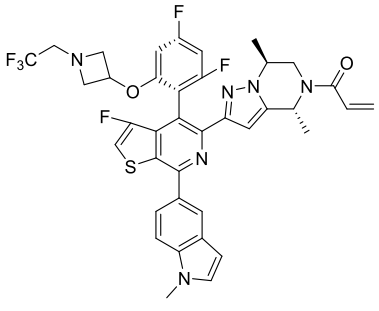
843		LCMS m/z [M+1]: 710,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,26 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,93 – 6,85 (m, 2H), 6,70 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,54 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,33 – 4,22 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 2,60 – 2,57 (m, 5H), 2,48 (s, 3H), 1,51 – 1,42 (m, 3H), 1,29 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
844		LCMS m/z [M+1]: 613,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,84 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,88 – 5,80 (m, 1H), 5,78 – 5,44 (m, 1H), 4,49 – 4,39 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 2,06 (s, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,36 – 1,21 (m, 3H).
845		LCMS m/z [M+1]: 740,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,64 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,40 – 6,27 (m, 2H), 5,86 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,79 – 5,58 (m, 1H), 4,45 – 4,34 (m, 2H), 4,25 – 4,15 (m, 2H), 4,12 (s, 3H), 3,95 – 3,83 (m, 1H), 3,47 – 3,38 (m, 2H), 2,96 (s, 3H), 2,89 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 2,09 – 1,91 (m, 2H), 1,68 – 1,55 (m, 2H), 1,53 – 1,40

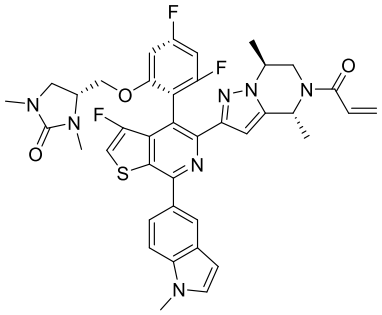
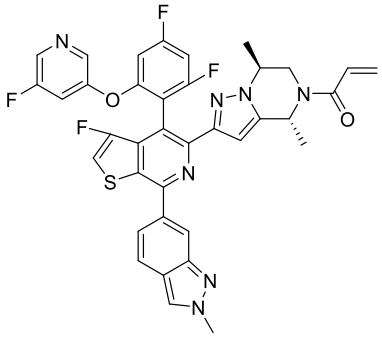
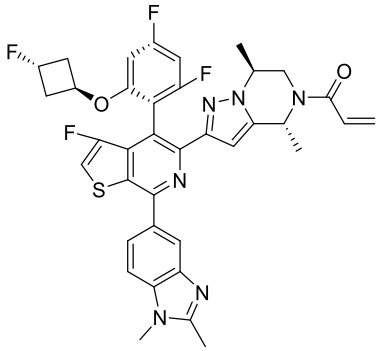
		(m, 3H), 1,32 – 1,20 (m, 3H).
846		LCMS m/z [M+1]: 780,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,75 (m, 1H), 6,67 - 6,59 (m, 1H), 6,32 - 6,19 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,52 - 5,40 (m, 1H), 4,19 - 4,03 (m, 2H), 3,99 - 3,92 (m, 1H), 3,91 - 3,83 (m, 4H), 2,93 - 2,84 (m, 1H), 2,80 - 2,71 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,63 - 2,52 (m, 1H), 2,49 - 2,37 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 3H), 1,18 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
847		LCMS m/z [M+1]: 719,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,66 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,22 (s, 1H), 5,85 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,72 (s, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,01 (dd, J = 13,8, 7,2 Hz, 2H), 2,94 (s, 3H), 2,46 (d, J = 14,9 Hz, 1H), 2,26 (d, J = 14,8 Hz, 1H), 1,45 (s, 3H), 1,28 (d, J = 7,3 Hz, 3H).
848		LCMS m/z [M+1]: 712,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,14 – 8,03 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,02 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,40 -6,19 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 5,34 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 4,55

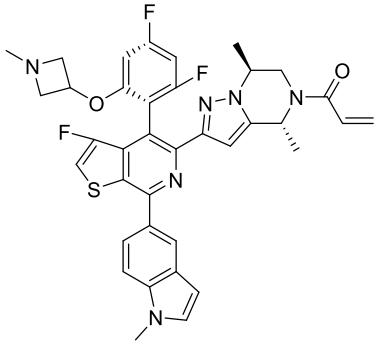
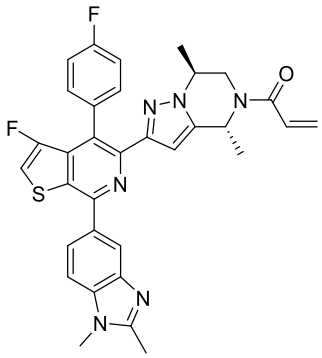
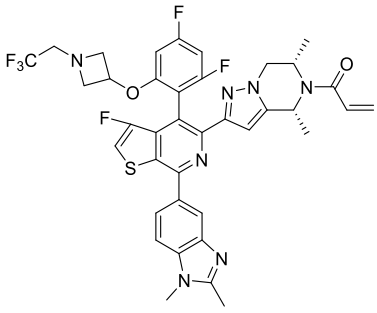
		(s, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,09 (dd, J = 10,0, 4,3 Hz, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,38 – 2,29 (m, 1H), 2,19 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 2,03 (d, J = 5,7 Hz, 3H), 1,60 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).
849		LCMS m/z [M+1]: 780,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,43 - 8,37 (dd, J = 8,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 2,6 Hz, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,76 - 6,60 (m, 2H), 6,32 - 6,18 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 5,53 - 5,43 (m, 1H), 4,22 - 4,13 (m, 1H), 4,12 - 4,05 (m, 4H), 3,18 - 3,04 (m, 1H), 3,03 - 2,84 (m, 5H), 2,80 - 2,70 (m, 1H), 2,70 - 2,50 (m, 2H), 2,22 - 2,04 (m, 1H), 1,83 - 1,63 (m, 1H), 1,57 - 1,46 (m, 3H), 1,23 - 1,17 (m, 3H).
850		LCMS m/z [M+1]: 699,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (s, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 6,40 - 6,10 (m, 2H), 5,86 - 5,50 (m, 2H), 4,75 - 4,50 (m, 1H), 4,45 - 4,35 (m, 1H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 5H), 2,85 - 2,70 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,90 - 2,65 (m, 2H), 1,55 - 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 3H)

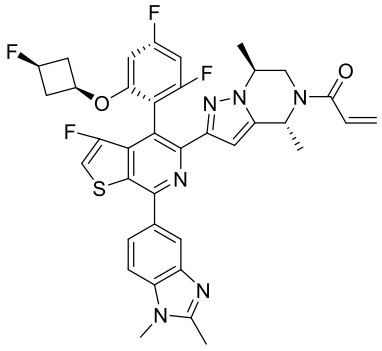
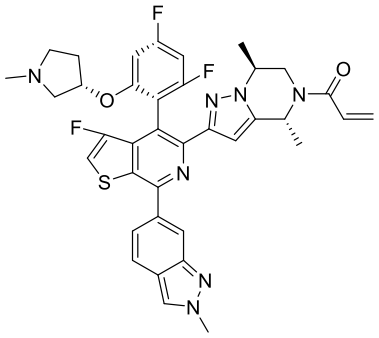
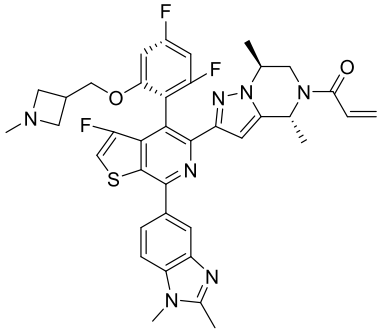
851		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 6,58 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,48 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,25 – 6,13 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,78 – 5,44 (m, 1H), 4,80 – 4,70 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,21 – 4,12 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,28 – 2,16 (m, 3H), 2,07-1,99 (m, 1H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 3H).
852		LCMS m/z [M+1]: 726,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 – 8,29 (m, 1H), 8,08 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 – 7,46 (m, 1H), 7,12 – 6,98 (m, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,67 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,26 (dd, J = 47,7, 19,6 Hz, 2H), 5,92 – 5,79 (m, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,98 – 4,88 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,38 (s, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,28 – 3,06 (m, 3H), 2,76 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,35 – 2,24 (m, 1H), 1,60 (s, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,29 (s, 3H).
853		LCMS m/z [M+1]: 631,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,00 – 6,82 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,54 Hz, 1H), 5,76 – 5,53 (m, 1H), 4,34 – 3,84 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 2,93

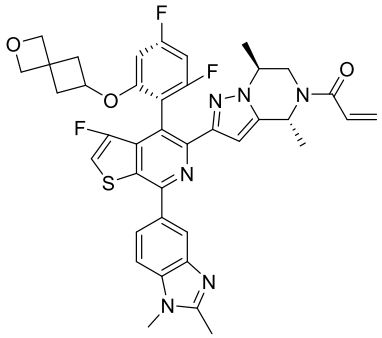
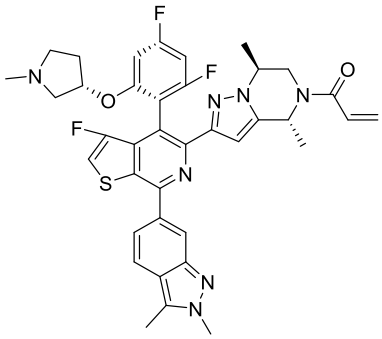
		(s, 3H), 1,54 – 1,42 (m, 3H), 1,23 (d, J = 5,4 Hz, 3H).
854		LCMS m/z [M+1]: 697,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,32 (s, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 6,80 - 6,70 (m, 1H), 6,62 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,50 - 6,20 (m, 2H), 5,90 - 5,47 (m, 2H), 5,25 - 5,14 (m, 1H), 4,45 - 4,15 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,90 - 3,77 (m, 1H), 3,70 - 3,54 (m, 2H), 3,18 - 3,03 (m, 1H), 2,90 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,45 (m, 2H), 2,40 - 1,90 (m, 2H), 1,59 - 1,41 (m, 3H), 1,40 - 1,10 (m, 3H).
855		LCMS m/z [M+1]: 697,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,94 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,60 (m, 2H), 7,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 2H), 6,80 - 6,60 (m, 2H), 6,40 - 6,20 (m, 2H), 5,90 - 5,47 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,30 - 4,00 (m, 4H), 4,00 - 3,70 (m, 6H), 3,70 - 3,45 (m, 2H), 3,20 - 3,10 (m, 1H), 2,63 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 3H), 1,59 - 1,41 (m, 3H), 1,40 - 1,10 (m, 5H).
856		LCMS m/z [M+1]: 700,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,35 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 2H), 6,77 – 6,68 (m, 1H), 6,39 – 6,28 (m, 2H), 5,85 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,44 (m, 1H), 4,46 – 4,17 (m, 3H), 4,06 (s, 3H), 3,51 – 3,33

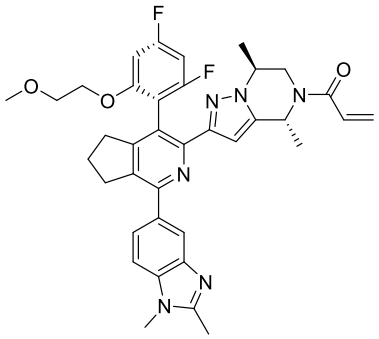
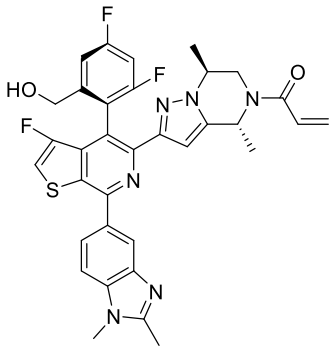
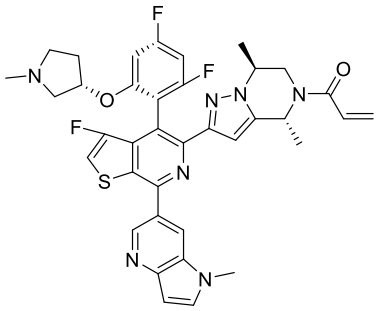
		(m, 2H), 2,90 (s, 3H), 2,61 (s, 6H), 1,58 – 1,39 (m, 3H), 1,30 – 1,14 (m, 3H).
857		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,37 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,64 (s, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 1H), 6,73 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 6,52 – 6,38 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,85 – 5,45 (m, 1H), 5,25 – 5,05 (m, 1H), 4,45 – 4,32 (m, 1H), 4,28 – 4,13 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,92 – 3,75 (m, 1H), 2,95 – 2,70 (m, 6H), 1,58 – 1,40 (m, 3H), 1,25 - 1,10 (m, 3H).
858		LCMS m/z [M+1]: 687,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32(s, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,83 (dd, J = 16,4, 10,6 Hz, 1H), 6,75 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,63(t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,40 - 6,16(m, 2H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,54 - 5,35(m, 1H), 4,21 - 4,01 (m, 3H), 3,98 - 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,46 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 1,52 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,0 Hz, 3H)
859		LCMS m/z [M+1]: 751,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 7,95 - 7,92 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,38 (t, J = 1,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,80 (m, 1H), 6,80 - 6,60 (m, 3H), 6,40 - 6,10 (m, 2H), 5,90 - 5,47 (m, 2H), 5,00 - 4,90 (m, 1H), 4,55 - 4,45 (m, 1H), 4,20 - 4,05 (m, 2H), 3,93 (s, 3H), 3,60

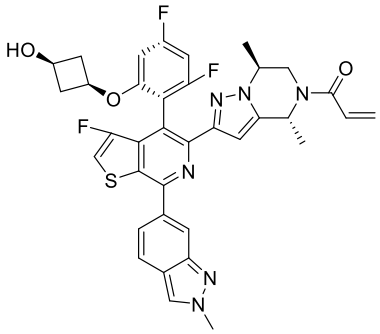
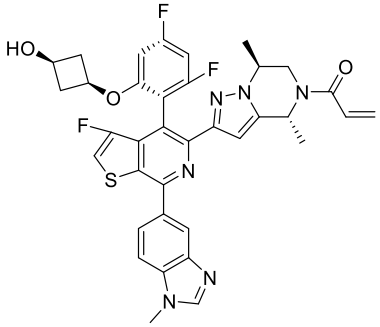
		- 3,35 (m, 5H), 1,55 - 1,41 (m, 3H), 1,40 - 1,20 (m, 3H).
860		LCMS m/z [M+1]: 740,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,05 – 7,86 (m, 2H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,98 – 6,79 (m, 2H), 6,76 – 6,59 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,4, 1,6Hz, 1H), 5,78 – 5,48 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 4,25 (dd, J =10,0, 2,8Hz, 1H), 3,97 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,70 – 3,64 (m, 1H), 3,29 – 3,22 (m, 2H), 2,96 – 2,86 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 1,59 –1,37 (m, 3H), 1,36 – 1,24 (m, 3H).
861		LCMS m/z [M+1]: 710,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 8,10 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,00 – 7,90 (m, 2H), 7,80 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,20 – 7,15 (m, 1H), 6,98 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 6,53 (s, 1H), 6,34 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,39 (s, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,48 (s, 1H), 3,13 (s, 1H), 1,61 -1,40 (m, 3H), 1,27 (d, J = 13,2 Hz, 3H).
862		LCMS m/z [M+1]: 701,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 1H), 6,65 - 6,50 (m, 2H), 6,40 - 6,15 (m, 2H), 5,86 - 5,50 (m, 2H), 5,05 - 5,00 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,45

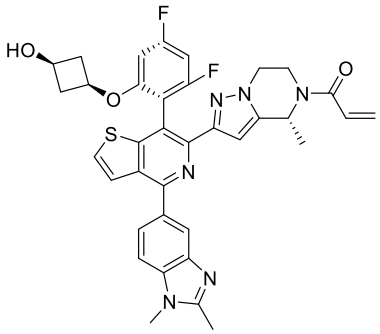
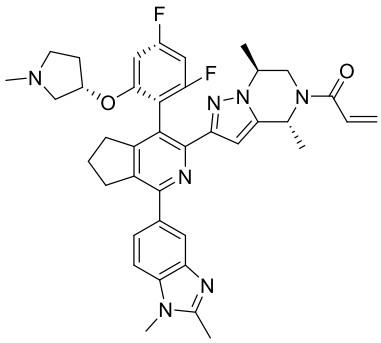
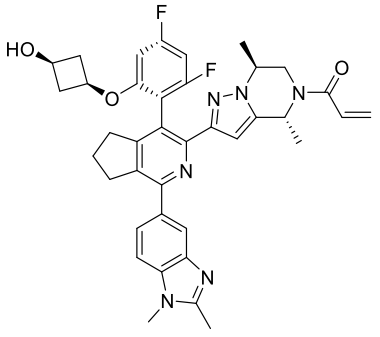
		- 4,35 (m, 1H), 3,89 (3H), 2,66 (s, 3H), 2,60 - 2,50 (m, 2H), 2,40 - 2,25 (m, 1H), 2,20 - 2,00 (m, 2H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 3H).
863		LCMS m/z [M+1]: 683,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,63 - 7,59 (m, 2H), 7,32 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 6,95 - 6,55 (m, 4H), 6,55 - 6,25 (m, 2H), 5,90 - 5,47 (m, 2H), 5,20 - 5,05 (m, 1H), 4,80 - 4,60 (m, 2H), 4,45 - 4,10 (m, 3H), 3,91 (s, 3H), 3,90 - 3,80 (m, 1H), 2,95 - 2,75 (m, 3H), 1,65 - 1,45 (m, 3H), 1,30 - 1,10 (m, 3H).
864		LCMS m/z [M+1]: 595,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,85 (dd, J = 16,3, 10,9 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,95 – 5,75 (m, 2H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 3,85 (d, J = 15,5 Hz, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,38 (s, 3H), 1,34 – 1,21 (m, 5H), 1,20 (s, 1H).
865		LCMS m/z [M+1]: 766,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 6,75 - 6,66 (m, 1H), 6,53 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,33 - 6,16 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,53 - 5,41 (m, 1H), 4,22 - 4,07 (m, 5H), 3,90 - 3,78 (m, 2H), 3,23 - 2,98 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 1,56

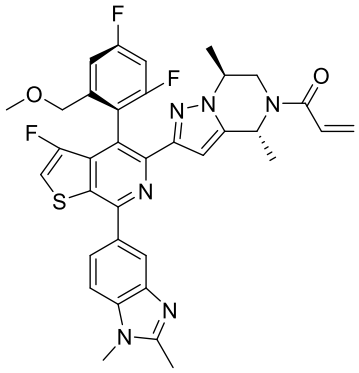
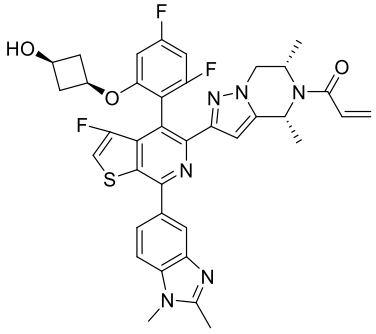
		- 1,49 (m, 3H), 1,24 - 1,18 (m, 3H).
866		LCMS m/z [M+1]: 701,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (s, 1H), 8,43 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61(d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,01 – 6,77 (m, 1H), 6,72 – 6,55 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,78 – 5,46 (m, 1H), 4,82 – 4,72 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,35 – 4,25 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,90 – 2,77 (m, 2H), 2,09 – 2,00 (m, 1H), 1,87 – 1,70 (m, 1H), 1,60 –1,40 (m, 3H), 1,39 – 1,21 (m, 3H).
867		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,42 – 8,30 (m, 2H), 7,98 – 7,89 (m, 1H), 7,84 (dd, J = 8,8, 1,5 Hz, 1H), 7,66 – 7,56 (m, 1H), 6,87 (d, J = 12,1 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 9,1 Hz, 1H), 6,53 – 6,29 (m, 2H), 5,88 – 5,81 (m, 1H), 5,76 (s, 1H), 5,24 (s, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,32 - 4,29 (m, 4H), 3,91 – 3,42 (m, 4H), 3,06 (s, 1H), 2,83 (s, 1H), 2,79 – 2,62 (m, 1H), 2,38 (d, J = 79,0 Hz, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,20 (s, 3H)
868		LCMS m/z [M+1]: 712,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,33 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,72 - 7,57 (m, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 2H), 6,70 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,79 - 5,45 (m, 1H), 4,45 - 4,33 (m, 1H), 4,26 - 4,11 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 4,02 - 3,95 (m, 1H), 3,91 - 3,73

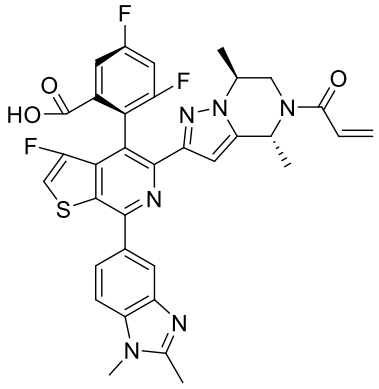
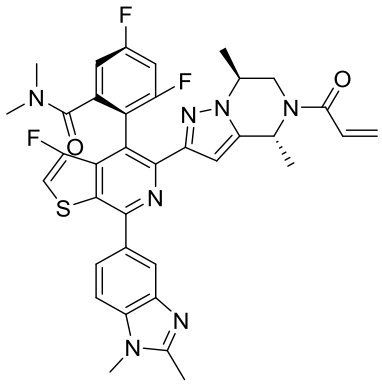
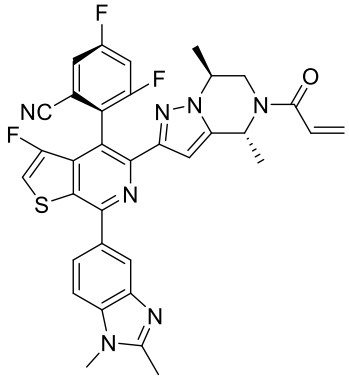
		(m, 1H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,21 - 3,08 (m, 1H), 2,90 (s, 3H), 2,07 (s, 2H), 1,57 - 1,36 (m, 3H), 1,30 - 1,12 (m, 3H).
869		LCMS m/z [M+1]: 725,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (s, 1H), 6,98 – 6,80 (m, 1H), 6,68 – 6,52 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,25 – 6,06 (m, 1H), 5,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,79 – 5,36 (m, 1H), 4,78 – 4,53 (m, 2H), 4,50 – 4,35 (m, 3H), 4,32 – 4,14 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,94 – 3,77 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,78 – 2,23 (m, 2H), 2,12 – 1,67 (m, 2H), 1,55 – 1,12 (m, 6H).
870		LCMS m/z [M+1]: 712,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,9 Hz, 1H), 7,78 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 7,64 – 7,55 (m, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 2H), 6,78 – 6,66 (m, 1H), 6,60 – 6,35 (m, 1H), 6,33 (d, J = 15,8 Hz, 1H), 5,85 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,81 – 5,48 (m, 1H), 5,25 – 5,14 (m, 1H), 4,42 – 4,28 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,93 – 3,78 (m, 1H), 3,65 – 3,55 (m, 1H), 3,55 – 3,40 (m, 1H), 3,20 – 3,02 (m, 1H), 2,82 (s, 1H), 2,73 (s, 3H), 2,64 – 2,42 (m, 2H), 2,38 – 1,95 (m, 1H), 1,61 – 1,39 (m, 3H), 1,28 – 1,08 (m, 3H).

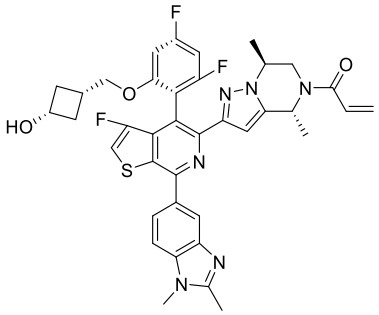
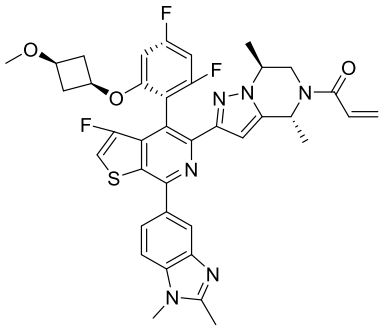
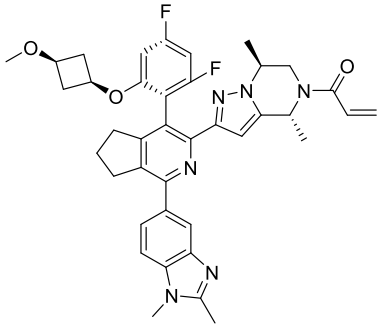
871		LCMS m/z [M+1]: 653,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,72 (m, 2H), 6,60 – 6,51 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,20 – 6,10 (m, 1H), 5,87 – 5,79 (m, 1H), 5,75 – 5,45 (m, 1H), 4,75 – 4,64 (m, 0,5H), 4,41 – 4,33 (m, 1H), 4,25 – 4,09 (m, 1,5H), 4,03 – 3,95 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,56 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,25 – 3,18 (m, 4H), 2,97 – 2,86 (m, 1H), 2,75 – 2,60 (m, 4H), 2,17 – 2,04 (m, 2H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,32 – 1,19 (m, 3H).
872		LCMS m/z [M+1]: 643,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,76 (m, 2H), 6,33 - 6,31 (m, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,57 - 5,55 (m, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,34 (s, 1H), 4,21 - 4,12 (m, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,47 - 1,43 (m, 3H), 1,25 - 1,19 (m, 3H).
873		LCMS m/z [M+1]: 698,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,33 (s, 1H), 9,22 (s, 1H), 8,15 (d, J = 3,0 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,02 – 6,80 (m, 3H), 6,75 (t, J = 9,0 Hz, 1H), 6,52 – 6,25 (m, 2H), 5,86 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,81 – 5,45 (m, 1H), 5,29 – 5,13 (m, 1H), 4,48 – 4,26 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,98 – 3,79 (m, 1H), 3,70 – 3,48 (m, 1H), 3,18 – 3,00 (m, 1H), 2,96 – 2,63 (m, 2H), 2,67 – 2,43 (m, 2H),

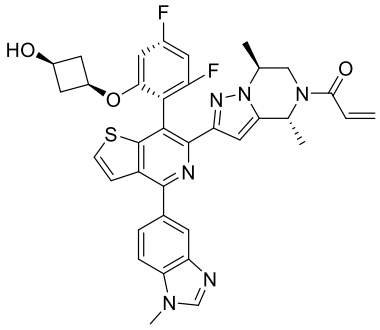
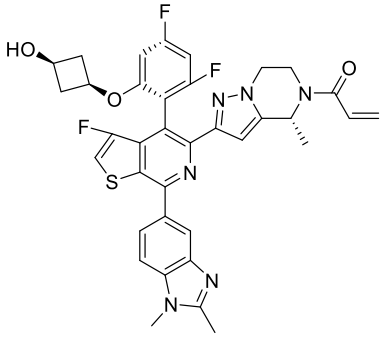
		2,32-2,16 (m, 1H), 1,62-1,39 (m, 3H), 1,31-1,15 (m, 3H).
874		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (d, J = 1,3 Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,97 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,61 (dd, J = 9,4, 6,7 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 5,78 – 5,46 (m, 1H), 4,71 (s, 1H), 4,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 4,33 - 4,29 (m, 4H), 3,89 (p, J = 7,3 Hz, 2H), 2,76 (ddt, J = 18,0, 12,1, 6,1 Hz, 2H), 1,82 (dt, J = 11,4, 7,5 Hz, 1H), 1,68 (q, J = 8,9, 8,4 Hz, 1H), 1,43 (s, 3H), 1,31 (s, 3H).
875		LCMS m/z [M+1]: 685,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,16 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,60 – 6,52 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 5,75 – 5,46 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,32 – 4,17 (m, 2H), 4,01 (s, 3H), 3,92 – 3,80 (m, 2H), 2,81 – 2,70 (m, 2H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,73 – 1,66 (m, 1H), 1,54 – 1,41 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 3H).

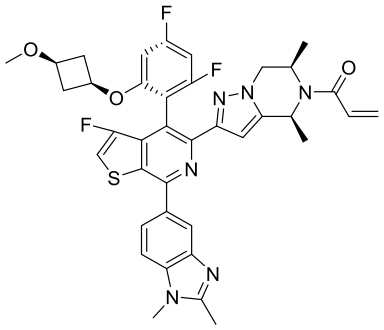
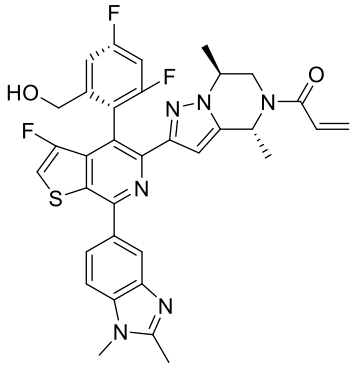
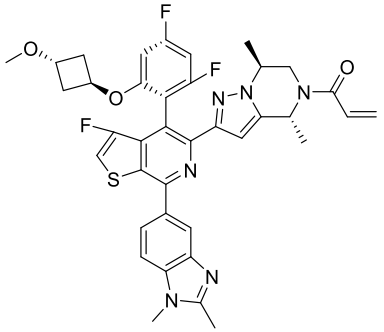
876		LCMS m/z [M+1]: 667,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (s, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,76 – 6,70 (m, 1H), 6,67 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,28 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,07 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,75 – 5,49 (m, 1H), 4,51 – 4,34 (m, 1H), 4,31 – 4,13 (m, 3H), 4,10 (s, 3H), 3,92 – 3,82 (m, 1H), 3,81 – 3,66 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,77 – 2,63 (m, 2H), 1,86 – 1,75 (m, 1H), 1,50 – 1,39 (m, 3H).
877		LCMS m/z [M+1]: 678,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,01 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,69 – 6,59 (m, 1H), 6,38 – 6,22 (m, 2H), 5,84 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,78 – 5,47 (m, 1H), 5,12 – 5,04 (m, 1H), 4,37 – 4,09 (m, 2H), 3,85 (s, 3H), 3,24 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,17 – 3,09 (m, 1H), 3,06 – 2,97 (m, 1H), 2,96 – 2,71 (m, 3H), 2,65 (s, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,34 – 2,23 (m, 1H), 2,17 – 1,99 (m, 3H), 1,54 – 1,40 (m, 3H), 1,24 – 1,13 (m, 3H).
878		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,09 – 8,06 (m, 1H), 7,94 – 7,88 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,61 – 6,48 (m, 2H), 6,31 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,18 – 6,08 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,5, 1,2 Hz, 1H), 5,75 – 5,43 (m, 1H), 4,74 – 4,63 (m, 0,5H), 4,41 –

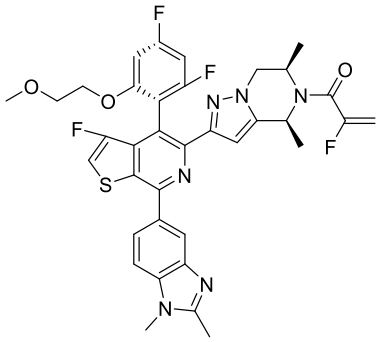
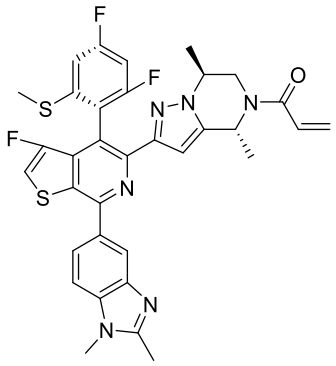
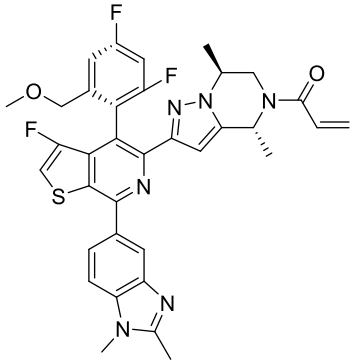
		4,32 (m, 1H), 4,31 – 4,15 (m, 1,5H), 3,96 – 3,78 (m, 4H), 3,28 – 3,16 (m, 2H), 2,90 – 2,73 (m, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,20 – 2,05 (m, 2H), 1,93 – 1,83 (m, 1H), 1,82 – 1,72 (m, 1H), 1,52 – 1,37 (m, 3H), 1,33 – 1,20 (m, 3H).
879		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,75 (m, 3H), 6,34 - 6,18 (m, 2H), 5,83 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,46 (m, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (dd, J = 13,6, 13,2 Hz, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,06 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,45 - 1,41 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
880		LCMS m/z [M+1]: 699,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,90 - 7,80 (m, 1H), 7,70 - 7,55 (m, 2H), 6,35 - 6,05 (m, 2H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,70 - 5,40 (m, 1H), 4,40 - 4,21 (m, 3H), 4,20 (s, 3H), 3,95 - 3,85 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,60 - 1,45 (m, 4H), 1,30 - 1,20 (m, 3H).

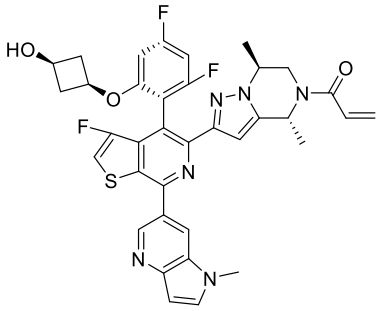
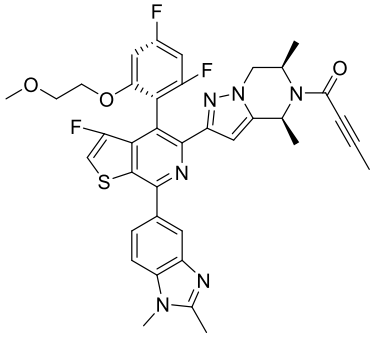
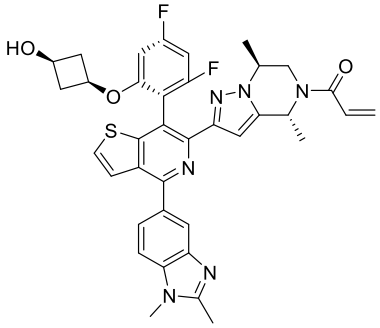
881		LCMS m/z [M+1]: 657,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,48 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,30 (dd, J = 8,9, 2,6 Hz, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 1H), 6,33 – 6,29 (m, 2H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,48 (m, 1H), 4,29 – 4,18 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 1,52 – 1,42 (m, 3H), 1,20 (d, J = 6,4 Hz, 3H).
882		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,47 (s, 1H), 8,38 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 7,23 (td, J = 9,0, 2,3 Hz, 1H), 7,03 (dd, J = 7,2, 1,4 Hz, 1H), 6,88 – 6,81 (m, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,76 – 5,55 (m, 1H), 4,39 – 3,82 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,69 (s, 3H), 2,41 (s, 3H), 1,49 – 1,42 (m, 3H), 1,17 (d, J = 6,3 Hz, 3H)
883		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (s, 1H), 8,43 (dd, J = 8,4 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,60 - 7,50 (m, 2H), 6,95 - 6,80 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 5,90 - 5,50 (m, 2H), 4,30 - 4,20 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,60 - 1,45 (m, 3H), 1,25 - 1,10 (m, 3H).

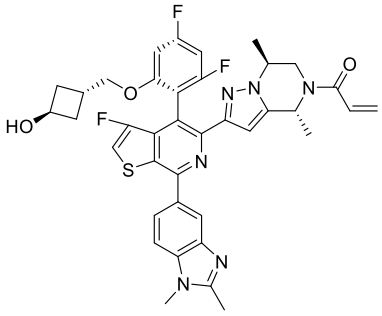
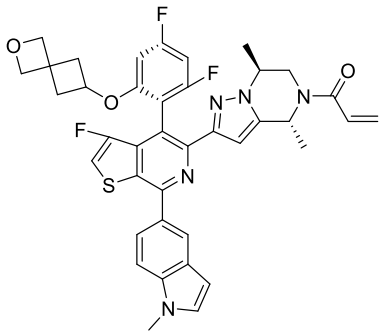
884		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J= 4,8 Hz, 1H), 8,10 – 8,03 (m, 1H), 7,70 – 7,65 (m, 1H), 7,50 (d, J = 2,4Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,23 – 6,12 (m, 1H), 5,84 (d, J =11,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,53 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,45 – 4,38 (m, 1H), 4,00 – 3,75 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 2,11 – 1,91 (m, 3H), 1,55 – 1,37 (m, 5H), 1,34 –1,21 (m, 4H).
885		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,52 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,93 - 6,81 (m, 1H), 6,66 - 6,57 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 - 5,44 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,37 - 4,29 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,61 - 3,52 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,80 - 2,70 (m, 2H), 1,80 - 1,70 (m, 1H), 1,58 - 1,39 (m, 4H), 1,37 - 1,26 (m, 3H).
886		LCMS m/z [M+1]: 679,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,13 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,4, 10,5 Hz, 1H), 6,73 - 6,59 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,74 - 5,43 (m, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,38 - 4,29 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,65 - 3,54 (m, 1H), 3,28 - 3,21 (m, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,96 - 2,87 (m,

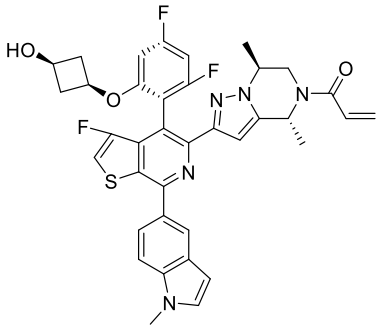
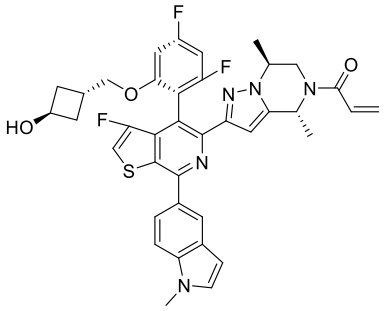
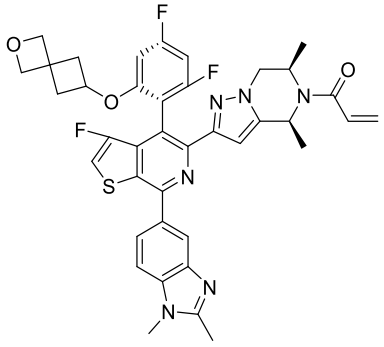
		5H), 2,84 - 2,73 (m, 2H), 2,26 - 2,14 (m, 2H), 1,84 - 1,74 (m, 1H), 1,61 - 1,51 (m, 1H), 1,50 - 1,38 (m, 3H), 1,38 - 1,24 (m, 3H).
887		LCMS m/z [M+1]: 667,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,30 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,28 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,89 - 7,80 (m, 1H), 7,72 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 1H), 6,74 - 6,55 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,23 - 6,12 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,79 - 5,46 (m, 1H), 4,49 - 4,36 (m, 1H), 4,35 - 4,26 (m, 1H), 4,21 (s, 3H), 3,96 - 3,80 (m, 1H), 2,84 - 2,59 (m, 2H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,72 - 1,60 (m, 1H), 1,55 - 1,37 (m, 3H), 1,35 - 1,22 (m, 3H).
888		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,53 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 8,43 (dd, J = 8,8, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,79 (m, 1H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,36 – 6,22 (m, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,82 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,73 –5,49 (m, 1H), 4,28 – 4,18 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,87 (dt, J = 14,4, 7,2Hz, 1H), 3,37 – 3,32 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,77 – 2,65 (m, 2H), 1,86 – 1,76(m, 1H), 1,53 – 1,34 (m, 3H)

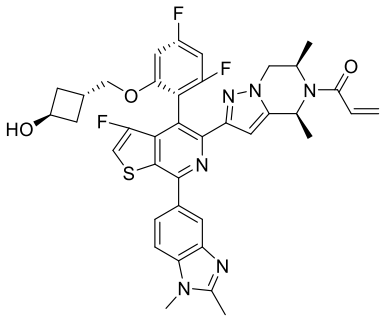
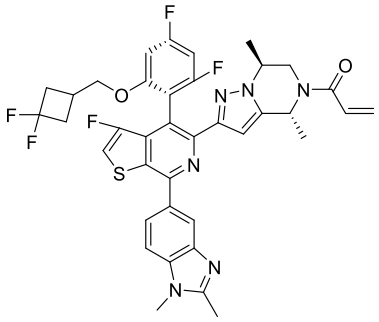
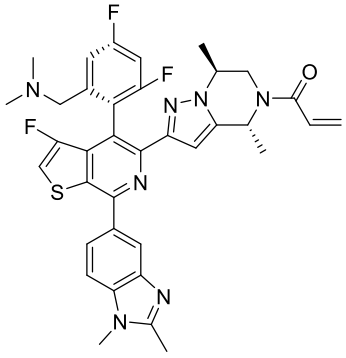
889		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,09 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,5, 10,7 Hz, 1H), 6,68 – 6,58 (m, 1H), 6,51 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,32 – 6,20 (m, 2H), 5,85 – 5,75 (m, 1H), 5,57 – 5,44 (m, 1H), 4,30 – 4,21 (m, 1H), 4,17 – 4,05 (m, 2H), 3,88 (s, 3H), 3,59 – 3,49 (m, 1H), 3,18 – 3,08 (m, 4H), 2,75 – 2,61 (m, 5H), 1,83 – 1,73 (m, 1H), 1,55 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,45 – 1,34 (m, 1H), 1,23 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
890		LCMS m/z [M+1]: 643,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,6, 1,2 Hz, 1H), 8,09 (dd, J = 8,5, 1,8 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,23 (d, J = 9,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,82 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,49 (m, 1H), 4,39 – 4,21 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,50 – 1,40 (m, 3H), 1,25 – 1,20 (m, 3H).
891		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, 1H), 6,59 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,50 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,81 – 4,73 (m, 1H), 4,42-4,35 (m, 1H), 3,90 – 3,78 (m, 5H), 3,15 (s, 3H), 2,67 (s,

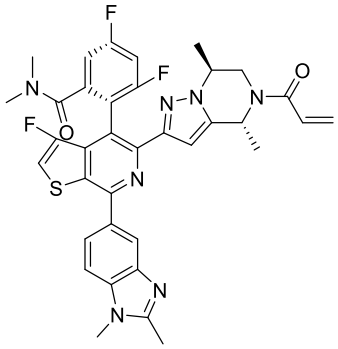
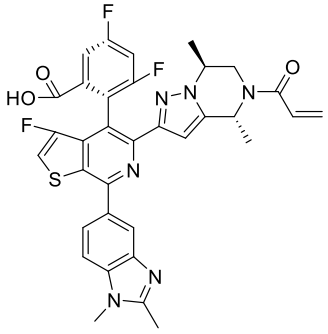
		3H), 2,35 – 2,25 (m, 2H), 2,23 – 2,11 (m, 2H), 2,08 – 1,91 (m, 2H), 1,51 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).
892		LCMS m/z [M+1]: 705,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,19 (s, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 5,40 - 5,20 (m, 2H), 4,30 - 4,10 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 4,08 - 3,90 (m, 2H), 3,45 (t, J = 5,2 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,51 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
893		LCMS m/z [M+1]: 659,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 – 8,26 (m, 1H), 8,05 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,97 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,91 – 6,74 (m, 2H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,24 – 6,14 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,42 (m, 1H), 4,74 – 4,62 (m, 0,5H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,24 – 4,14 (m, 0,5H), 3,84 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 1,48 – 1,36 (m, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 3H).
894		LCMS m/z [M+1]: 657,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,09 - 6,81 (m, 3H), 6,34 - 6,30 (m, 2H), 5,83 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,73 - 5,50 (m, 1H), 4,75 - 4,60 (m, 1H), 4,38 (s,2H), 4,09 (s, 3H), 4,02 (dd, J = 13,6,

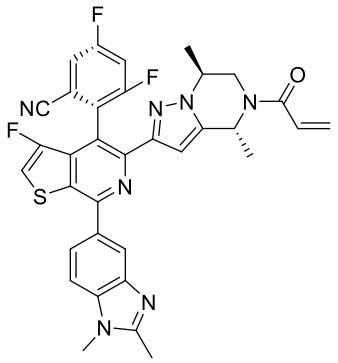
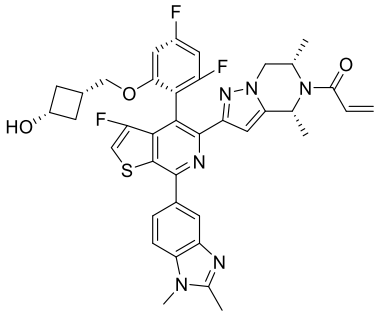
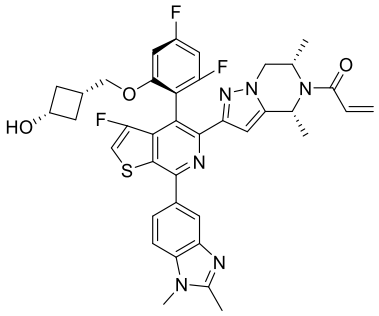
		13,2 Hz, 2H), 3,82 - 3,75 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,45 - 1,41 (m, 3H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
895		LCMS m/z [M+1]: 685,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 9,11 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,68 (s, 1H), 7,72 (d, J = 3,2 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,78 (m, 1H), 6,72 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,19 – 6,06 (m, 1H), 5,84 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 5,75 – 5,41 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 4,31 – 4,14 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,92 – 3,76 (m, 1H), 2,85 – 2,69 (m, 2H), 1,86 – 1,73 (m, 1H), 1,73 – 1,59 (m, 1H), 1,54 – 1,39 (m, 3H), 1,37 – 1,20 (m, 3H).
896		LCMS m/z [M+1]: 699,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,8 Hz, 1,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,81 - 6,63 (m, 2H), 6,35 - 6,20 (m, 1H), 6,20 - 6,10 (m, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 5,28 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 4,25 - 4,00 (m, 6H), 4,00 - 3,90 (m, 1H), 3,46 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,09 (s, 3H), 2,94 (s, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
897		LCMS m/z [M+1]: 681,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 – 8,34 (m, 1H), 8,25 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 5,6, 2,9 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 1H), 6,78 – 6,55 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H),

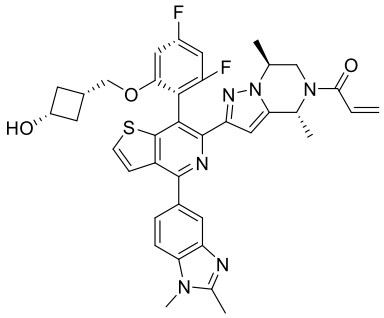
		6,26 – 6,06 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,79 – 5,45 (m, 1H), 4,50 – 4,39 (m, 1H), 4,36 – 4,18 (m, 1H), 4,18 – 4,06 (m, 3H), 3,97 – 3,82 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,85 – 2,66 (m, 2H), 1,87 – 1,74 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,54 – 1,38 (m, 3H), 1,36 – 1,21 (m, 3H).
898		LCMS m/z [M+1]: 713,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,42 – 8,40 (m, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,78 (m, 2H), 6,66 – 6,58 (m, 1H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,51 (m, 1H), 4,75 – 4,74 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,94 – 3,89 (m, 2H), 3,69 – 3,65 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,38 – 2,34 (m, 1H), 1,88 – 1,79 (m, 4H), 1,48 – 1,36 (m, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 3H)
899		LCMS m/z [M+1]: 710,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 – 8,36 (m, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 6,74 – 6,60 (m, 3H), 6,34 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,86 (dd, J = 10,6, 1,0 Hz, 1H), 5,78 – 5,47 (m, 1H), 4,79 – 4,63 (m, 2H), 4,61 – 4,50 (m, 2H), 4,49 – 4,40 (m, 2H), 4,32 – 4,22 (m, 0,5H), 3,98 – 3,82 (m, 3,5H), 2,75 – 2,63 (m, 2H), 2,13 – 1,90 (m, 2H), 1,52 – 1,26 (m, 6H).

900		LCMS m/z [M+1]: 684,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 – 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 6,72 – 6,62 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,10 – 6,02 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,46 (m, 1H), 4,57 – 4,48 (m, 1H), 4,34 – 4,22 (m, 1H), 3,97 – 3,81 (m, 4H), 2,84 – 2,70 (m, 2H), 1,86 – 1,76 (m, 1H), 1,71 – 1,62 (m, 1H), 1,54 – 1,28 (m, 6H).
901		LCMS m/z [M+1]: 698,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 - 8,35 (m, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,92 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,92 - 6,80 (m, 2H), 6,73 - 6,65 (m, 2H), 6,37 - 6,29 (m, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 5,78 - 5,44 (m, 1H), 4,60 - 4,50 (m, 1H), 4,01 - 3,70 (m, 7H), 2,43 - 2,30 (m, 1H), 1,94 - 1,77 (m, 4H), 1,52 - 1,24 (m, 7H).
902		LCMS m/z [M+1]: 725,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34(s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,68 - 6,58(m, 1H), 6,52 (d, J = 11,1 Hz, 1H), 6,35 - 6,10 (m, 2H), 5,81 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,55 - 5,40 (m, 1H), 4,67 - 4,60(m, 2H), 4,53 - 4,37 (m, 3H), 4,21 - 4,05(m, 2H), 3,88 (s, 3H), 2,70 - 2,59(m, 5H), 2,13 - 2,04 (m, 1H), 1,89 - 1,80(m, 1H), 1,52

		(d, J = 6,6 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H)
903		LCMS m/z [M+1]: 713,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,89 – 6,74 (m, 2H), 6,71 – 6,62 (m, 1H), 6,40 – 6,38 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,52 – 5,40 (m, 1H), 4,24 – 4,11 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 – 3,88 (m, 1H), 3,86 – 3,79 (m, 1H), 3,74 – 3,65 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,41 – 2,28 (m, 1H), 1,94 – 1,76 (m, 4H), 1,50 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 1,20 (d, J = 6,7 Hz, 3H).
904		LCMS m/z [M+1]: 733,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,46 (s, 1H), 8,46 – 8,37 (m, 1H), 8,09(d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 6,66 – 6,61 (m, 1H), 6,35 – 6,31 (m, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,4, 1,6 Hz, 1H), 5,81 – 5,42 (m, 1H), 4,84 – 4,72 (m, 1H), 4,42 (s, 1H), 4,09 (s, 3H), 4,08 – 3,92 (m, 2H), 3,89 – 3,44 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,39 – 2,28 (m, 3H), 2,19 – 1,98 (m, 2H), 1,48 – 1,36 (m, 3H), 1,32 – 1,22 (m, 3H).
905		LCMS m/z [M+1]: 670,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,42 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,18 (m, 1H), 6,91-6,75 (m, 1H), 6,67 (s, 1H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,86 - 5,51 (m, 2H),

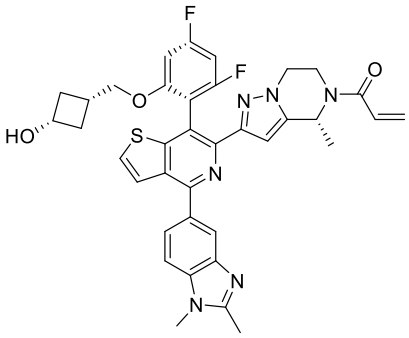
		4,79 - 4,70 (m, 3H), 4,32 - 4,24 (m, 4H), 4,08 (s, 3H), 3,80 - 3,76 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,78 (s, 6H), 1,61 - 1,36 (m, 3H), 1,21 - 1,05 (m, 3H).
906		LCMS m/z [M+1]: 684,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 - 8,31 (m, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 7,09 - 7,03 (m, 1H), 6,96 - 6,76 (m, 1H), 6,49 (s, 1H), 6,36 - 6,27 (m, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 5,79 - 5,46 (m, 1H), 4,75 - 4,52 (m, 1H), 4,32 - 4,23 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,66 (s, 3H), 2,59 (s, 3H), 1,59 - 1,38 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 3H).
907		LCMS m/z [M+1]: 657,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 - 8,30 (m, 1H), 8,09 - 8,04 (m, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,46 (d, J = 2,0 Hz, 1H), 7,22 - 7,14 (m, 1H), 6,94 - 6,76 (m, 1H), 6,36 - 6,26 (m, 2H), 5,87 - 5,78 (m, 1H), 5,76 - 5,41 (m, 1H), 4,37 - 4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 1,53 - 1,35 (m, 3H), 1,26 - 1,11 (m, 3H).

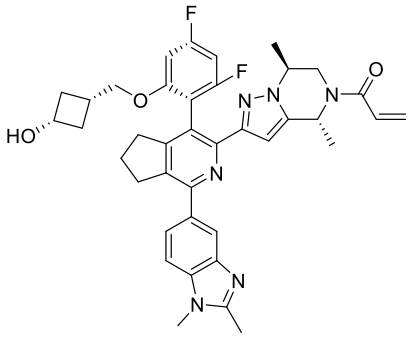
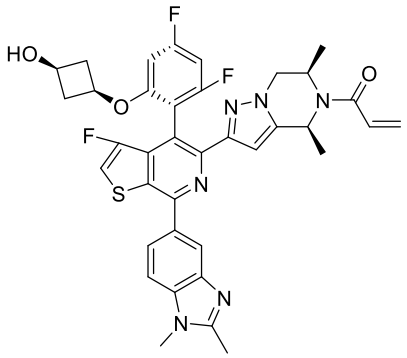
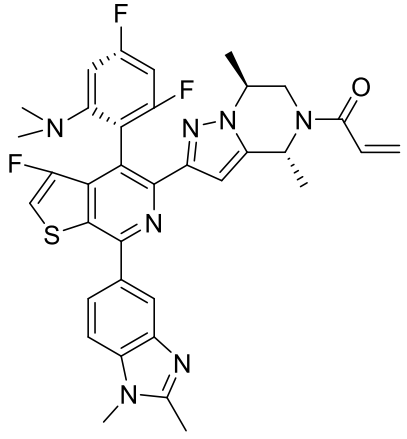
908		LCMS m/z [M+1]: 638,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,38 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,13 (dd, J = 8,5, 1,7 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 7,62 – 7,55 (m, 1H), 7,44 (td, J = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,83 (d, J = 10,7 Hz, 2H), 4,65 (s, 1H), 4,23-3,83 (m, 5H), 2,68 (s, 3H), 1,55 - 1,47 (m, 3H), 1,18 - 1,12 (m, 3H).
909		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,39 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 6,87 - 6,73 (m, 2H), 6,62 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,05 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,55 - 5,40 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,97 - 3,80 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,20 - 1,85 (m, 3H), 1,65 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 1,55 - 1,25 (m, 6H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
910		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,40 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,06 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,65 (t, J = 6,4 Hz, 1H), 6,40 - 6,00 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,50 - 5,40 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 3,97 - 3,80 (m, 3H), 2,92 (s, 3H), 2,20 - 1,85 (m, 3H), 1,55 - 1,30 (m, 6H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).

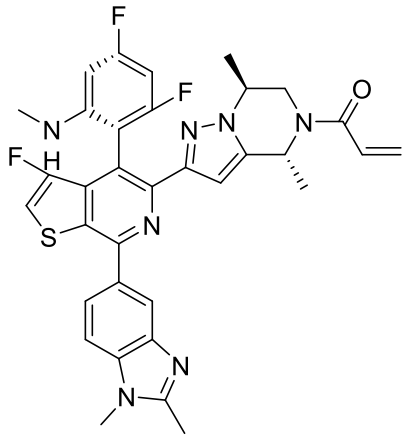
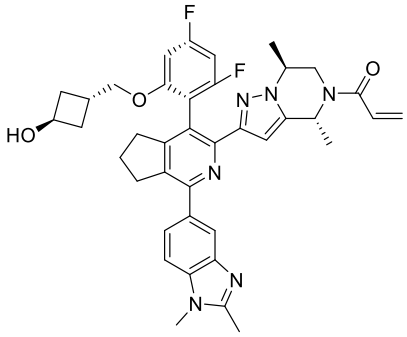
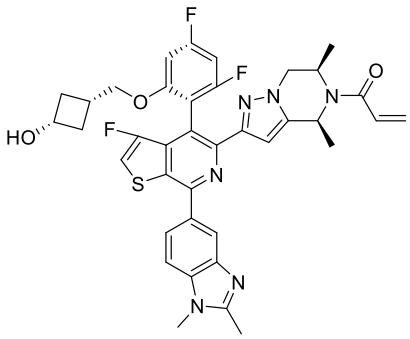
911		LCMS m/z [M+1]: 695,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,5, 1,3 Hz, 1H), 8,04 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 2H), 6,68 (dd, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 5,72 – 5,51 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,26 – 3,85 (m, 4H), 4,09 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,07 – 1,86 (m, 3H), 1,45 – 1,38 (m, 4H), 1,35 – 1,28 (m, 4H).

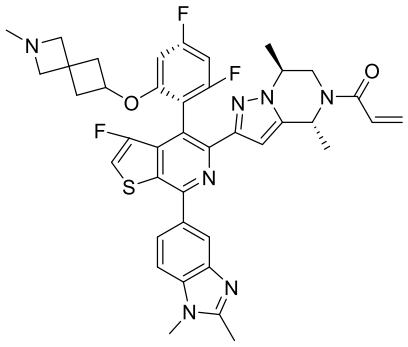
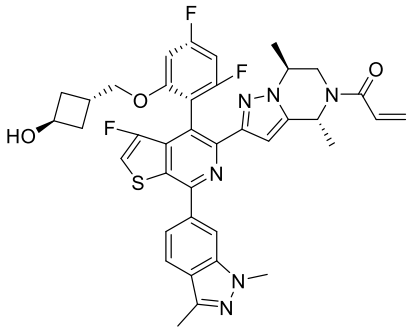
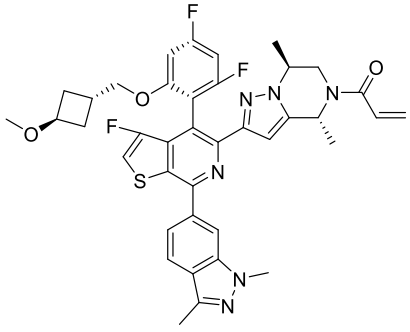
[000781] La Tabla 3 incluye compuestos adicionales seleccionados de la presente divulgación.

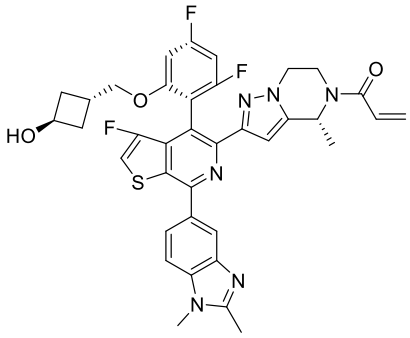
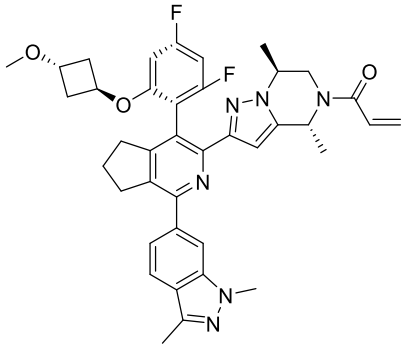
Tabla 3. Compuestos seleccionados de la presente divulgación.

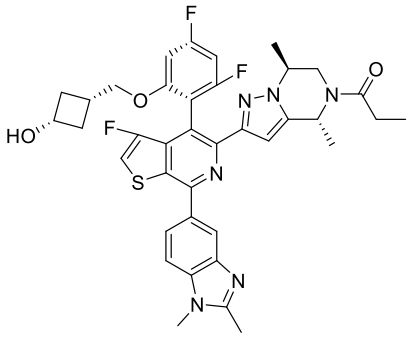
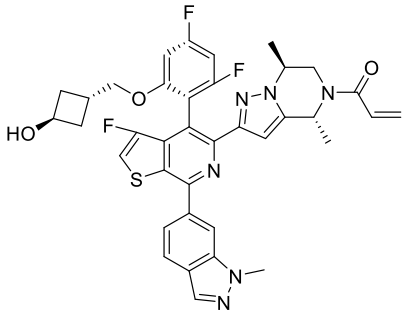
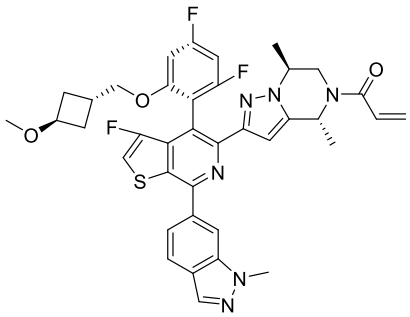
Comp. N.º	**Estructura**	**Datos analíticos**
912		LCMS m/z [M+1]: 681,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,23 (dd, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,70 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,90 - 6,78 (m, 2H), 6,77 - 6,67 (m, 1H), 6,36 - 6,19 (m, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 5,76 - 5,43 (m, 1H), 4,24 (dd, J = 12,6 Hz, 2,8 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,94 - 3,82 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,09 - 1,94 (m, 2H), 1,93 - 1,83 (m, 1H), 1,50 - 1,40 (m, 3H), 1,39 - 1,34 (m, 1H), 1,32 - 1,19 (m, 1H).

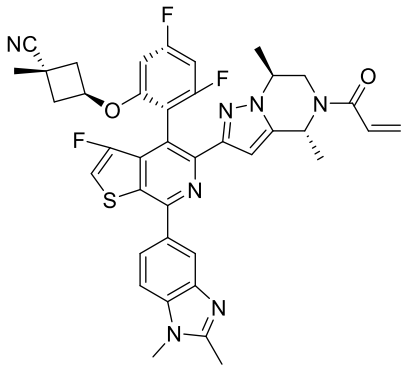
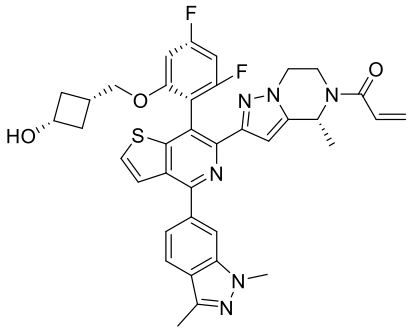
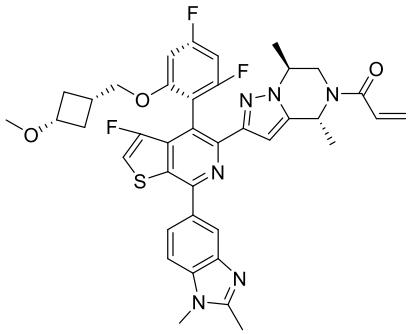
913		LCMS m/z [M+1]: 679,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,12 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,97 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,89 - 6,77 (m, 2H), 6,65 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,69 - 5,45 (m, 1H), 4,47 (s, 1H), 4,05 - 3,87 (m, 6H), 3,30 - 3,26 (m, 2H), 2,90 - 2,85 (m, 5H), 2,20 - 2,16 (m, 4H), 2,01 (s, 1H), 1,57 - 1,32 (m, 8H).
914		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41(s, 1H), 8,21 (dd, J = 8,5, 1,2 Hz, 1H), 7,84 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,6 Hz, 1H), 6,68 - 6,58 (m, 1H), 6,54 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,40 - 6,18(m, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,55 - 5,41 (m, 1H), 4,25 - 4,10 (m, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 2,81 - 2,65(m, 5H), 1,88 - 1,75 (m, 1H), 1,52 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,42 - 1,32 (m, 1H), 1,22 (d, J = 7,0 Hz, 3H).
915		LCMS m/z [M+1]: 656,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,20 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,56 (s, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 6,64 – 6,53 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,85 (d, J = 9,8 Hz, 1H), 5,72 – 5,47 (m, 2H), 4,47 – 4,41 (m, 1H), 4,31 – 4,19 (m, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,90 – 3,80 (m, 1H), 2,76 (s, 3H), 2,42 (s, 6H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,35 – 1,27 (m, 3H).

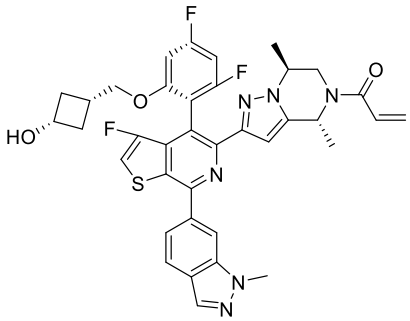
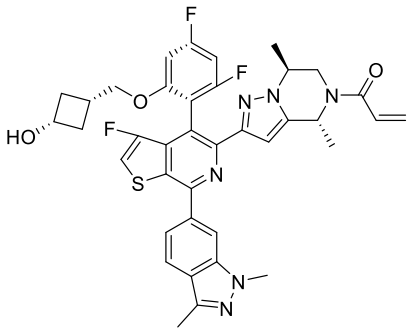
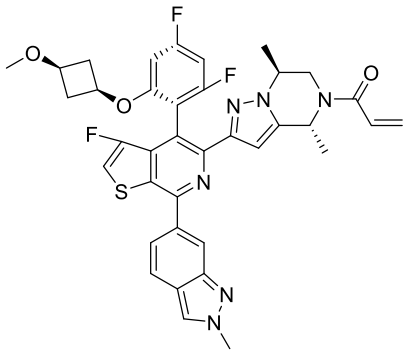
916		LCMS m/z [M+1]: 642,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (d, J = 7,7 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 6,40 – 6,15 (m, 3H), 6,00 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,71 – 5,48 (m, 1H), 4,58 – 4,46 (m, 1H), 4,34 – 4,17 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,96 – 3,80 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,68 (s, 3H), 1,49 – 1,23 (m, 6H).
917		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,03 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 - 6,80 (m, 1H), 6,74 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 6,60 – 6,55 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,20 - 6,02 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,69 – 5,40 (m, 1H), 4,42 - 4,36 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 6H), 3,22 -3,17 (m, 2H), 2,85 – 2,70 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,50 - 2,36(m, 1H), 2,17 – 2,05 (m, 2H), 2,05 – 1,83 (m, 4H), 1,55 - 1,34 (m, 3H), 1,33 - 1,18 (m, 3H).
918		LCMS m/z [M+1]: 713,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (s, 1H), 8,42 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 - 6,78 (m, 1H), 6,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,65 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,37 - 6,19 (m, 1H), 6,11 - 6,04 (m, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,51 - 5,40 (m, 1H), 4,23 - 4,12 (m, 2H), 4,09 (s, 3H), 3,96 - 3,78 (m, 3H), 2,94 (s, 3H), 2,14 - 1,99 (m, 2H), 1,97 - 1,86 (m, 1H), 1,54 - 1,47 (m, 3H), 1,48 - 1,32 (m, 2H), 1,24 - 1,17 (m, 3H).

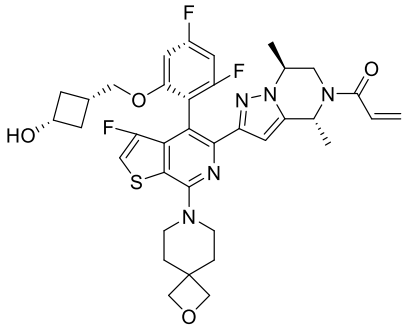
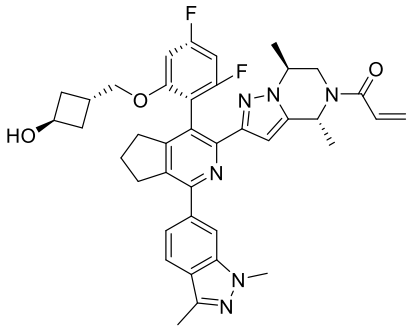
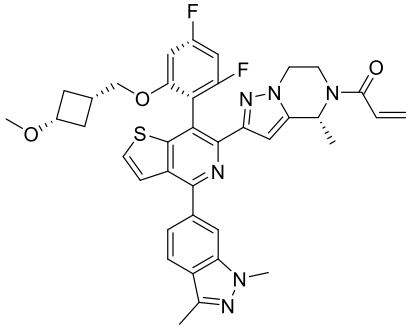
919		LCMS m/z [M+1]: 738,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,49 (s, 1H), 8,39 (dd, J = 8,6, 1,4 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,90 – 6,83 (m, 1H), 6,64 – 6,58 (m, 2H), 6,33 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,19 – 6,14 (m, 1H), 5,85 (dd, J = 10,7, 1,3 Hz, 1H), 5,72 – 5,51 (m, 1H), 4,68 – 4,61 (m, 1H), 4,45 – 4,39 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 2H), 4,08 (s, 3H), 4,03 – 3,83 (m, 4H), 2,92 (s, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,78 – 2,68 (m, 2H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,48 – 1,42 (m, 3H), 1,30 – 1,24 (m, 3H).
920		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,22 (s, 1H), 7,95 – 7,85 (m, 2H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,73 (m, 2H), 6,64 – 6,55 (m, 1H), 6,32 (d, J = 17,0 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,81 – 4,65 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,48 – 4,41 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,97 – 3,78 (m, 2H), 3,76 – 3,65 (m, 1H), 2,62 (s, 3H), 2,43 – 2,32 (m, 1H), 1,96 – 1,71 (m, 4H), 1,51 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).
921		LCMS m/z [M+1]: 727,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 2H), 6,64 (td, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,75 - 4,25 (m, 1H), 4,51 – 4,40 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,96 – 3,90 (m, 2H), 3,85 - 3,55 (m, 1H), 3,19 -3,11 (m, 1H), 2,87

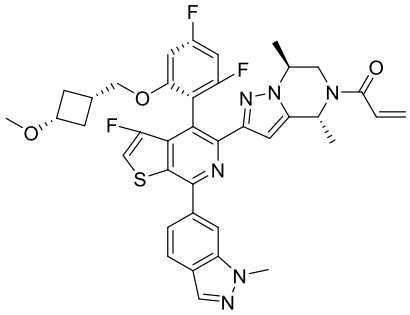
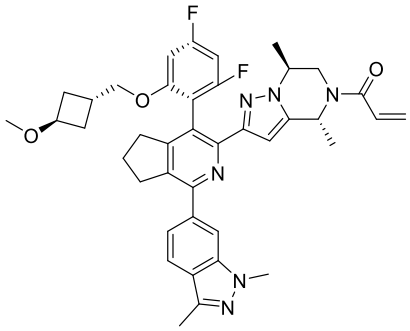
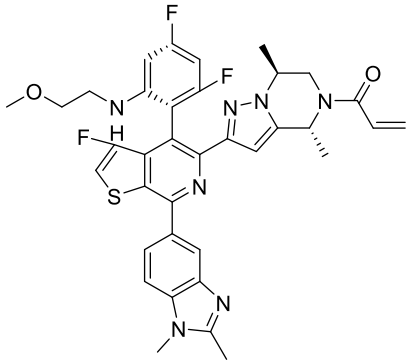
		(s, 3H), 2,62 (s, 3H), 2,44 – 2,32 (m, 1H), 1,92 – 1,81 (m, 3H), 1,77 – 1,67 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).
922		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,80 (m, 1H), 6,76 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,67 – 6,55 (m, 1H), 6,37 – 6,22 (m, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,81 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,72 – 5,46 (m, 1H), 4,19 (dd, J = 12,4, 2,8 Hz, 1H), 4,12 – 3,99 (m, 1H), 3,95 – 3,88 (m, 2H), 3,87 (s, 3H), 3,81 – 3,70 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,42 – 2,30 (m, 1H), 1,93 – 1,73 (m, 4H), 1,51 – 1,37 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 3H).
923		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,99 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,58 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,92 – 6,73 (m, 2H), 6,65 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,01 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,83 – 4,78 (m, 1H), 4,65 – 4,55 (m, 1H), 4,12 (s, 3H), 3,90 – 3,84 (m, 2H), 3,38 – 3,32 (m, 2H), 3,19 (s, 3H), 3,12 – 2,94 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 2,48 – 2,21 (m, 5H), 2,00 – 1,87 (m, 1H), 1,51 – 1,32 (m, 6H).

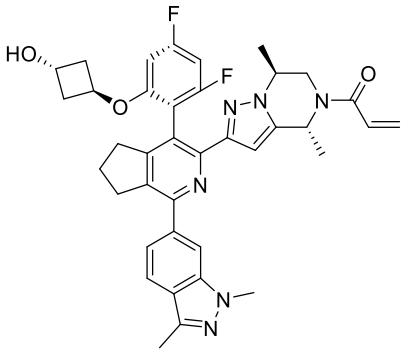
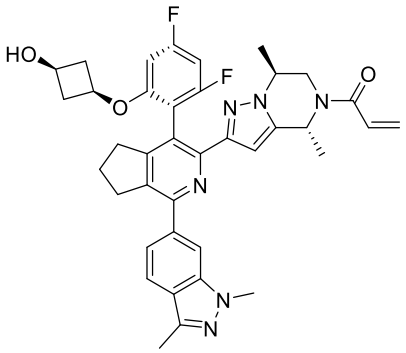
924		LCMS m/z [M+1]: 715,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,50 (s, 1H), 8,41 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,81 – 6,50 (m, 2H), 6,08 (s, 1H), 5,69 – 5,35 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,95 – 3,76 (m, 4H), 2,94 (s, 3H), 2,65 – 2,41 (m, 2H), 2,16 – 1,85 (m, 3H), 1,52 – 1,25 (m, 6H), 1,14 (d, J = 7,4 Hz, 3H).
925		LCMS m/z [M+1]: 699,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,12 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,55 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,79 -6,76 (m, 2H), 6,60 (t, J = 8,0 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,72 - 5,49 (m, 1H), 4,44 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,93 - 3,88 (m, 2H), 3,71 - 3,69 (m, 1H), 2,38 (s, 1H), 1,89 - 1,78 (m, 4H), 1,40-1,30 (m, 6H).
926		LCMS m/z [M+1]: 713,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,99 - 7,91 (m, 2H), 7,57 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 6,63 - 6,59 (m, 1H), 6,32 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (d, J = 12,4 Hz, 1H), 5,72 - 5,52 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,18 (s, 3H), 3,96 - 3,94 (m, 3H), 3,11 - 3,08 (m, 1H), 2,85 (s, 3H), 2,40 (s, 1H), 1,86 - 1,76 (m, 4H), 1,42 - 1,29 (m, 6H).

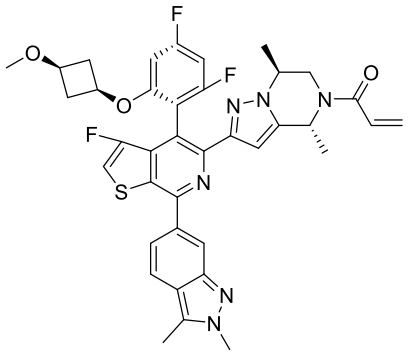
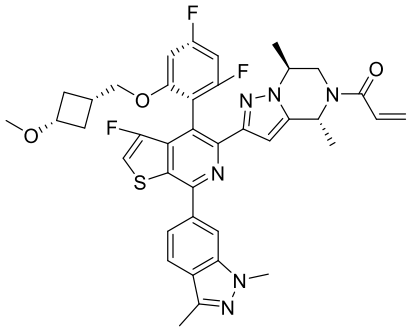
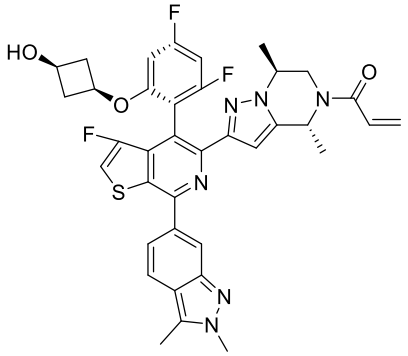
927		LCMS m/z [M+1]: 722,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 1,5 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,09 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 – 6,59 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,26 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,5, 1,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,39 (m, 1H), 4,86 – 4,65 (m, 2H), 4,39 (s, 1H), 4,23-3,86 (m, 1H), 4,10 (s, 3H), 3,04 – 2,88 (m, 5H), 2,03 (dd, J = 12,7, 5,9 Hz, 1H), 1,96 (dd, J = 12,4, 5,9 Hz, 1H), 1,57 - 1,40 (m, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,30 - 1,23 (m, 3H).
928		LCMS m/z [M+1]: 681,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,01-7,98 (m, 2H), 7,81 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 – 6,77 (m, 3H), 6,29 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,04 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,55 (m, 1H), 4,44 – 3,87 (m, 2H), 4,15 – 4,07 (m, 4H), 3,94 – 3,87 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,06 – 1,90 (m, 3H), 1,46 – 1,38 (m, 4H), 1,28 – 1,21 (m, 1H).
929		LCMS m/z [M+1]: 727,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,68 (m, 2H), 6,58 – 6,52 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,18 (s, 1H), 5,84 (d, J = 11,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 3,88 – 3,82 (m, 5H), 3,62 – 3,54 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,09 – 1,92 (m, 4H), 1,50 – 1,30 (m, 7H).

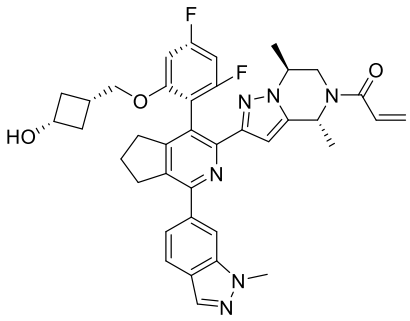
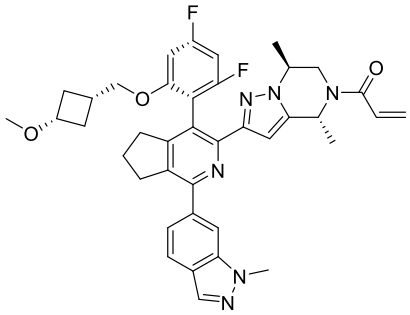
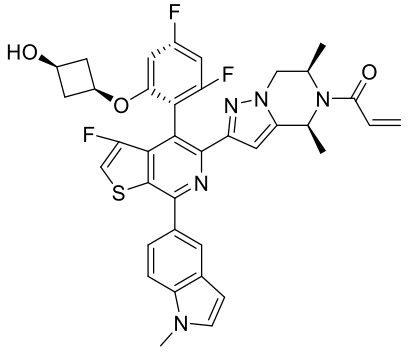
930		LCMS m/z [M+1]: 699,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,00 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 - 6,80 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,2 Hz, 1H), 5,77 - 5,46 (m, 1H), 4,52 - 4,44 (m, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,98 - 3,75 (m, 4H), 2,16 - 1,87 (m, 3H), 1,53 - 1,40 (m, 5H), 1,38 - 1,24 (m, 3H).
931		LCMS m/z [M+1]: 713,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,27 – 8,20 (m, 1H), 7,99 – 7,92 (m, 1H), 7,89 – 7,84 (m, 1H), 7,71 – 7,60 (m, 1H), 6,93 – 6,72 (m, 2H), 6,67 – 6,56 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,89 – 5,80 (m, 1H), 5,76 – 5,46 (m, 1H), 4,56 – 4,40 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,97 – 3,81 (m, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,16 – 1,88 (m, 3H), 1,56 – 1,22 (m, 8H).
932		LCMS m/z [M+1]: 699,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 1H), 6,71 – 6,54 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,22 – 6,09 (m, 1H), 5,89 – 5,79 (m, 1H), 5,76 – 5,46 (m, 1H), 4,49 – 4,38 (m, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 4H), 3,62 – 3,50 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,82 – 2,69 (m, 2H), 1,84 – 1,69 (m, 1H), 1,65 – 1,38 (m, 4H), 1,37 – 1,23 (m, 3H).

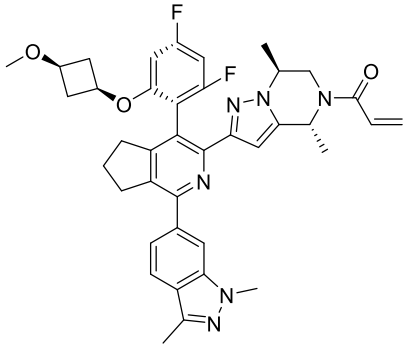
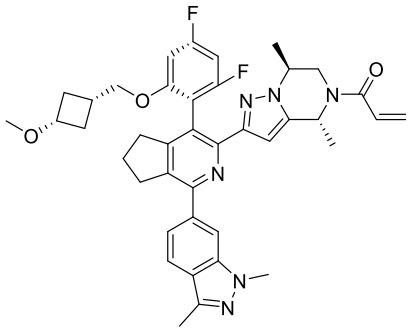
933		LCMS m/z [M+1]: 694,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,27 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,64 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,52 – 6,45 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,83 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,72 – 5,45 (m, 1H), 4,75 – 4,47 (m, 8H), 4,42 – 4,30 (m, 1H), 3,95 – 3,77 (m, 3H), 3,74 – 3,59 (m, 4H), 2,19 – 2,06 (m, 4H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,93 – 1,82 (m, 1H), 1,52 – 1,31 (m, 5H), 1,30 – 1,21 (m, 3H).
934		LCMS m/z [M+1]: 679,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 3H), 6,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,98 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,5 Hz, 1H), 5,76 – 5,39 (m, 1H), 4,64 – 4,52 (m, 1H), 4,36 – 4,21 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,07 – 3,99 (m, 1H), 3,91 – 3,80 (m, 2H), 3,44 – 3,32 (m, 2H), 3,28 – 3,21 (m, 1H), 3,12 – 2,93 (m, 2H), 2,62 (s, 3H), 2,48 – 2,36 (m, 1H), 2,36 – 2,19 (m, 2H), 2,04 – 1,89 (m, 4H), 1,46 – 1,31 (m, 6H).
935		LCMS m/z [M+1]: 695,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,18 (s, 1H), 8,05 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,71 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,87 – 6,79 (m, 2H), 6,29 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,03 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,51 (m, 1H), 4,47 – 3,78 (m, 2H), 4,18 – 4,12 (m, 4H), 3,90 (d, J = 3,7 Hz, 2H), 3,59 – 3,52 (m, 1H), 2,94 (s, 3H),

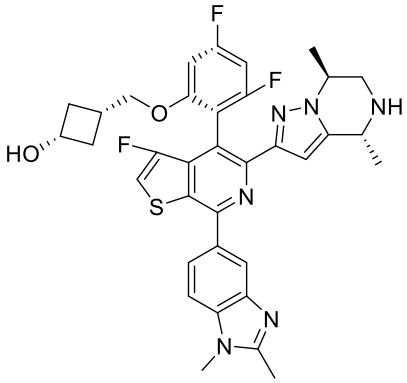
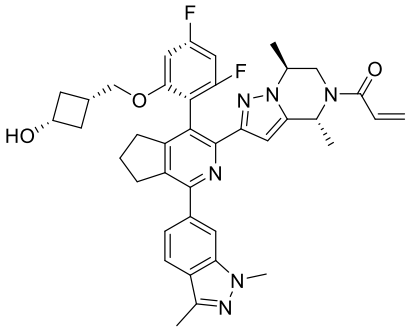
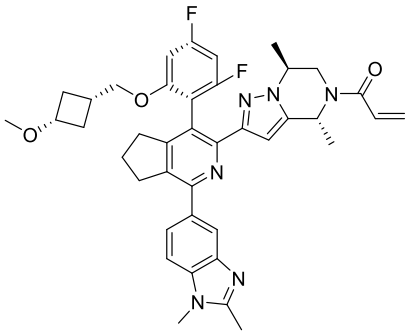
		2,64 (s, 3H), 2,02 – 1,95 (m, 3H), 1,44 – 1,39 (m, 4H), 1,19 – 1,13 (m, 1H).
936		LCMS m/z [M+1]: 713,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,89 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,71 (s, 1H), 6,92 - 6,81 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 9,3, 2,2 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,79 - 5,43 (m, 1H), 4,52 - 4,43 (m, 1H), 4,18 (d, J = 1,2 Hz, 3H), 3,88 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,10 - 1,93 (m, 3H), 1,52 - 1,23 (m, 8H).
937		LCMS m/z [M+1]: 693,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1H), 7,98 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,99 (s, 1H), 5,85 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,76 – 5,49 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,38 – 4,20 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 4,08 – 4,00 (m, 1H), 3,95 – 3,79 (m, 2H), 3,56 – 3,45 (m, 1H), 3,43 – 3,33 (m, 2H), 3,15 – 2,93 (m, 5H), 2,62 (s, 3H), 2,51 – 2,39 (m, 1H), 2,36 – 2,16 (m, 2H), 2,06 – 1,84 (m, 4H), 1,50 – 1,31 (m, 6H).
938		LCMS m/z [M+1]: 686,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,54 (s, 1H), 8,44 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 8,11 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,63 (s, 1H), 6,95 – 6,82 (m, 1H), 6,38 (dd, J = 26,0, 14,5 Hz, 2H), 6,25 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,09 (s, 1H), 5,86 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,48 (m, 1H), 4,57 – 4,51 (m, 1H), 4,11 (s, 3H), 3,42 –

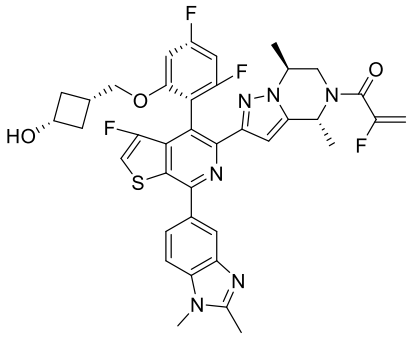
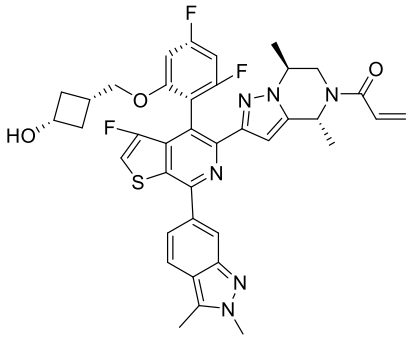
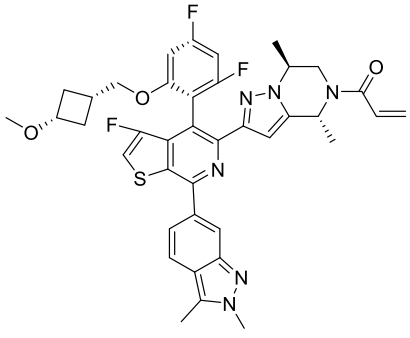
		3,38 (m, 2H), 3,27 – 3,23 (m, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,96 (s, 3H), 1,49 – 1,34 (m, 6H).
939		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,74 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,53 (t, J = 8,7 Hz, 1H), 6,40 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 6,28 (s, 1H), 6,05 – 5,93 (m, 1H), 5,76 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,67 – 5,40 (m, 1H), 4,73 – 4,58 (m, 2H), 4,37 – 4,28 (m, 1H), 4,19 – 4,11 (m, 1H), 4,00 (s, 3H), 3,21 – 3,16 (m, 2H), 2,76 – 2,65 (m, 2H), 2,52 (s, 3H), 2,25 – 2,13 (m, 3H), 2,11 – 1,93 (m, 3H), 1,44 – 1,31 (m, 3H), 1,26 – 1,17 (m, 3H).
940		LCMS m/z [M+1]: 665,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,66 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,79 (m, 1H), 6,62 – 6,51 (m, 2H), 6,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,15 – 6,00 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,71 – 5,47 (m, 1H), 4,75 – 4,55 (m, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 1H), 4,29 – 4,22 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,28 – 3,20 (m, 1H), 2,90 – 2,73 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,21 – 2,06 (m, 2H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,81 – 1,71 (m, 1H), 1,50 – 1,38 (m, 3H), 1,31 – 1,26 (m, 3H)

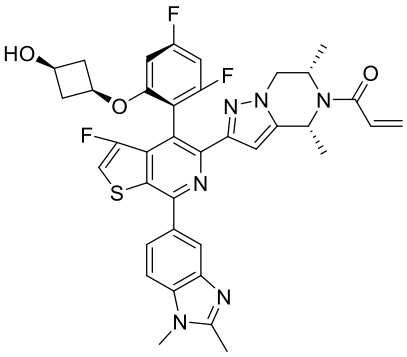
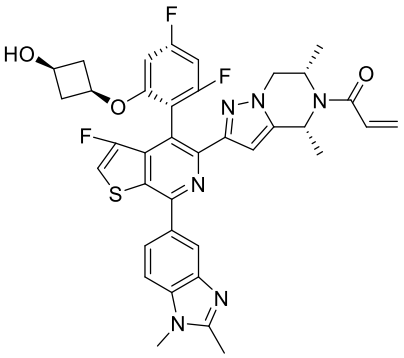
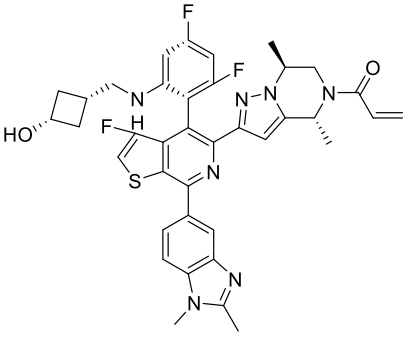
941		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 6,97 – 6,79 (m, 1H), 6,72 – 6,58 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,80 – 5,41 (m, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,37 – 4,27 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,61 – 3,51 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 2,82 – 2,69 (m, 5H), 1,82 – 1,71 (m, 1H), 1,62 – 1,24 (m, 7H).
942		LCMS m/z [M+1]: 727,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,86 (dd, J = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,94 – 6,81 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,1 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,77 – 5,42 (m, 1H), 4,53 – 4,41 (m, 3H), 3,88 (d, J = 4,1 Hz, 2H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,10 – 1,91 (m, 3H), 1,53 – 1,38 (m, 5H), 1,35 – 1,28 (m, 3H).
943		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,86 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 6,95 – 6,75 (m, 1H), 6,63 – 6,52 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,26 – 6,13 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,78 - 5,42 (m, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,28 – 4,22 (m, 1H), 4,16 (s, 3H), 3,91 – 3,80 (m, 1H), 2,80 – 2,68 (m, 5H), 1,87 – 1,78 (m, 1H), 1,74 – 1,65 (m, 1H), 1,55 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m,

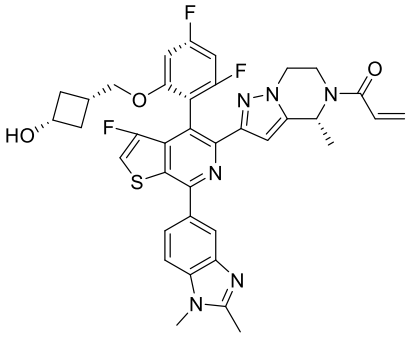
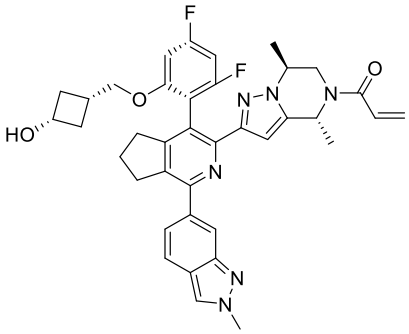
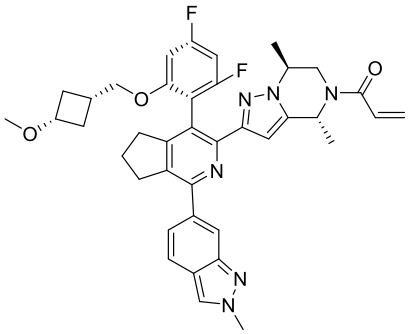
		3H).
944		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 6,92 – 6,79 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,58 (t, J = 8,9 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,12 – 5,99 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,74 – 5,41 (m, 1H), 4,76 – 4,52 (m, 1H), 4,46 – 4,37 (m, 1H), 4,15 (s, 3H), 4,05 – 3,95 (m, 1H), 3,94 – 3,83 (m, 2H), 3,29 – 3,17 (m, 2H), 2,88 – 2,68 (m, 2H), 2,26 – 1,94 (m, 5H), 1,61 – 1,35 (m, 5H), 1,34 – 1,19 (m, 3H).
945		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 2H), 7,86 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,77 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,13 – 6,02 (m, 1H), 5,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,41 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 0H), 4,14 (s, 3H), 3,97 – 3,90 (m, 1H), 3,87 – 3,80 (m, 1H), 3,72 – 3,60 (m, 1H), 3,28 – 3,19 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,89 – 2,65 (m, 2H), 2,22 – 2,04 (m, 5H), 1,61 – 1,51 (m, 2H), 1,49 – 1,34 (m, 3H), 1,32 – 1,20 (m, 3H).
946		LCMS m/z [M+1]: 684,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,60 – 7,57 (m, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 – 7,28 (m, 1H), 6,87 – 6,79 (m, 1H), 6,64 – 6,51 (m, 2H), 6,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,25 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,79 (d, J =

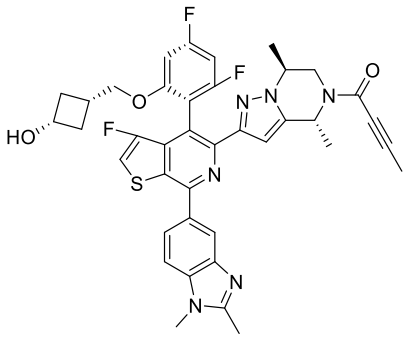
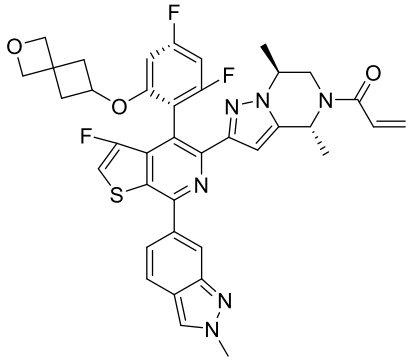
		5,6 Hz, 1H), 5,54 – 5,43 (m, 1H), 4,18 – 4,14 (m, 3H), 3,89 – 3,83 (m, 4H), 2,74 – 2,70 (m, 2H), 1,85 – 1,82 (m, 1H), 1,51 (d, J = 4,8 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
947		LCMS m/z [M+1]: 679,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,00 (s, 1H), 7,81 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,67 – 6,51 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,17 – 5,96 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,73 – 5,37 (m, 1H), 4,47 – 4,36 (m, 1H), 4,36 – 4,25 (m, 1H), 3,63 – 3,53 (m, 1H), 3,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,88 – 2,72 (m, 4H), 2,59 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 2H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,67 – 1,55 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,24 (m, 3H).
948		LCMS m/z [M+1]: 693,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,98 (s, 1H), 7,83 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,80 (m, 1H), 6,74 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,59 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,05 (s, 1H), 5,83 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,76 – 5,41 (m, 1H), 4,49 – 4,36 (m, 1H), 4,07 (s, 3H), 4,00 – 3,75 (m, 2H), 3,74 – 3,62 (m, 1H), 3,25 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,91 – 2,72 (m, 2H), 2,59 (s, 3H), 2,24 – 2,04 (m, 5H), 1,62 – 1,49 (m, 2H), 1,49 – 1,35 (m, 3H), 1,34 – 1,21 (m, 3H).

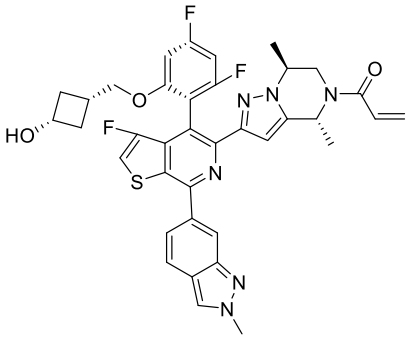
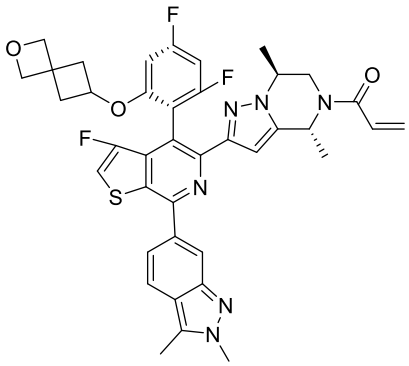
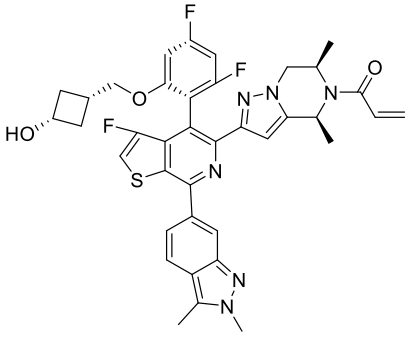
949		LCMS m/z [M+1]: 659,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 6,71 (d, J = 11,5 Hz, 1H), 6,53 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 6,30 (s, 1H), 4,14 – 3,97 (m, 2H), 3,96 – 3,83 (m, 5H), 3,43 – 3,35 (m, 1H), 2,86 – 2,76 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,19 – 1,85 (m, 4H), 1,52 – 1,43 (m, 1H), 1,40 (d, J = 6,5 Hz, 3H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
950		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,97 (s, 1H), 7,80 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,65 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,57 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,11 – 5,98 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,75 - 5,42 (m, 1H), 4,46 – 4,35 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 4,04 – 3,95 (m, 1H), 3,95 – 3,78 (m, 2H), 3,28 – 3,20 (m, 2H), 2,86 – 2,68 (m, 2H), 2,58 (s, 3H), 2,25 – 1,95 (m, 5H), 1,63 – 1,35 (m, 5H), 1,35 – 1,20 (m, 3H).
951		LCMS m/z [M+1]: 693,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,26 (s, 1H), 8,10 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,88 – 6,79 (m, 2H), 6,68 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,00 (s, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,70 – 5,49 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,26 – 4,24 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,96 – 3,82 (m, 3H), 3,68 – 3,63 (m, 1H), 3,30 – 3,24 (m, 2H), 3,04 (s, 3H), 2,94 – 2,92 (m, 5H), 2,23 – 2,10 (m, 5H), 1,54 – 1,32 (m, 8H).

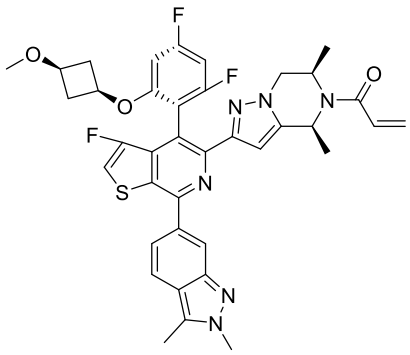
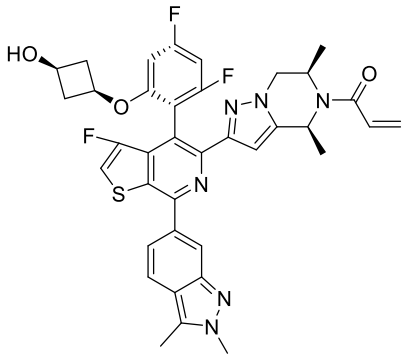
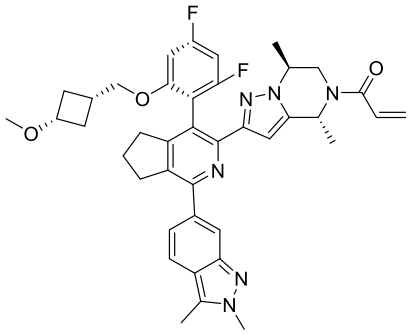
952		LCMS m/z [M+1]: 731,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,61 – 6,52 (m, 1H), 6,20 (s, 1H), 5,59 – 5,49 (m, 1H), 5,38 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 5,31 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 5,26 (s, 1H), 4,47 – 4,34 (m, 1H), 3,97 – 3,83 (m, 5H), 3,37 - 3,33 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,19 – 1,83 (m, 4H), 1,51 – 1,37 (m, 4H), 1,34 – 1,26 (m, 3H).
953		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 – 7,76 (m, 2H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,68 – 6,59 (m, 1H), 6,33 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,79 – 5,45 (m, 1H), 4,53 - 4,43 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,97 – 3,80 (m, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,17 – 1,87 (m, 3H), 1,53 – 1,25 (m, 8H).
954		LCMS m/z [M+1]: 727,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 – 7,76 (m, 2H), 6,92 – 6,80 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,68 – 6,59 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,7 Hz, 1H), 5,79 – 5,44 (m, 1H), 4,52 – 4,42 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,90 – 3,84 (m, 2H), 3,62 – 3,52 (m, 1H), 2,97 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,10 – 1,92 (m, 3H), 1,52 – 1,38 (m, 4H), 1,36 – 1,24 (m, 4H).

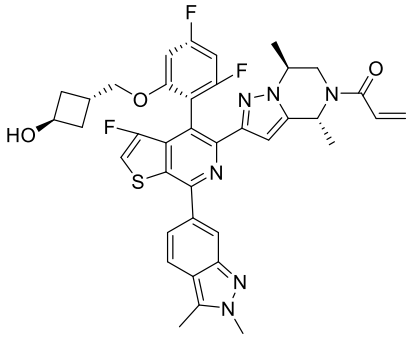
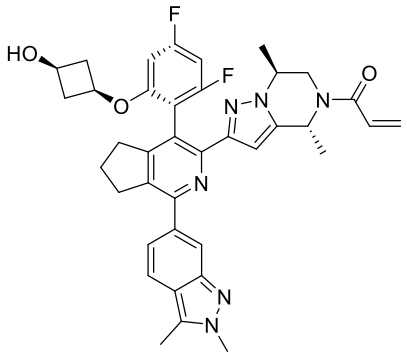
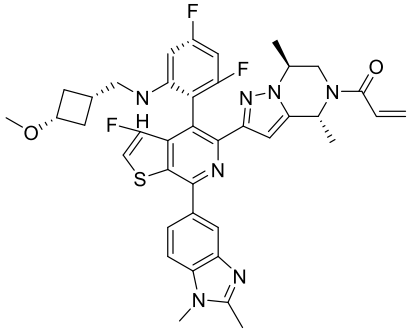
955		LCMS m/z [M+1]: 699,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,67 - 6,58 (m, 1H), 6,53 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,35 - 6,16 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,55 - 5,44 (m, 1H), 4,24 - 4,07 (m, 3H), 3,94 - 3,78 (m, 4H), 2,79 - 2,68 (m, 2H), 2,67 (s, 3H), 1,87 - 1,74 (m, 1H), 1,57 - 1,47 (m, 4H), 1,30 - 1,26 (m, 1H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
956		LCMS m/z [M+1]: 699,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 1,9 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,71 - 6,49 (m, 2H), 6,39 - 6,06 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,2 Hz, 1H), 5,53 - 5,38 (m, 1H), 4,31 - 4,06 (m, 3H), 3,93 - 3,80 (m, 4H), 2,80 - 2,69 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 1,89 - 1,76 (m, 1H), 1,58 - 1,46 (m, 4H), 1,32 - 1,26 (m, 1H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
957		LCMS m/z [M+1]: 712,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 6,29 (dd, J = 22,6, 13,8 Hz, 2H), 6,21 – 6,14 (m, 1H), 6,08 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,72 – 5,48 (m, 1H), 4,54 – 4,45 (m, 1H), 3,98 – 3,90 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,06 (dd, J = 6,8, 2,6 Hz, 2H), 2,67 (s, 3H), 2,26 – 2,10 (m, 2H), 1,94 – 1,83 (m, 1H), 1,53 – 1,37

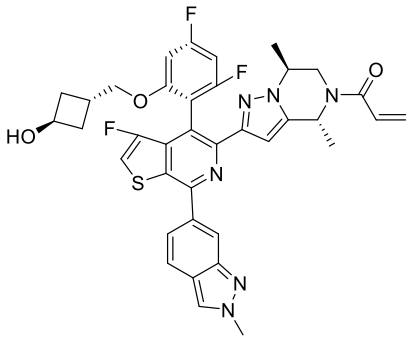
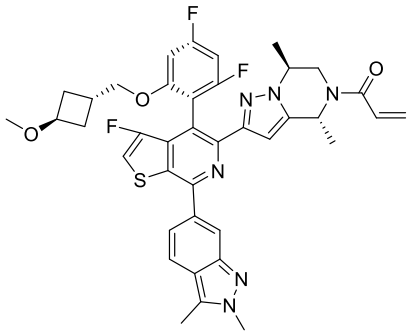
		(m, 5H), 1,37 – 1,29 (m, 3H).
958		LCMS m/z [M+1]: 699,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,33 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,78 (m, 1H), 6,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,65 – 6,54 (m, 1H), 6,37 – 6,22 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,73 – 5,49 (m, 1H), 4,26 – 4,16 (m, 1H), 4,13 – 4,00 (m, 1H), 3,94 – 3,84 (m, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,17 – 2,07 (m, 1H), 2,07 – 1,97 (m, 1H), 1,97 – 1,87 (m, 1H), 1,51 – 1,33 (m, 5H).
959		LCMS m/z [M+1]: 665,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,19 – 8,12 (m, 1H), 8,05 – 7,97 (m, 1H), 7,51 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,74 (m, 3H), 6,33 (dd, J = 16,6, 1,9 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,40 (m, 1H), 4,67 - 4,55 (m, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,12 – 3,91 (m, 1H), 3,85 (dd, J = 9,6, 5,0 Hz, 1H), 3,54 – 3,32 (m, 2H), 3,10 – 2,94 (m, 2H), 2,29 - 2,16 (m, 4H), 2,10 – 1,97 (m, 1H), 1,57 – 1,45 (m, 2H), 1,44 – 1,30 (m, 6H).
960		LCMS m/z [M+1]: 679,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,41 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (dd, J = 8,7, 0,9 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 8,7, 1,6 Hz, 1H), 6,91 – 6,76 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 5,76 – 5,40 (m, 1H), 4,69 - 4,55(m, 1H), 4,32 (s, 3H), 3,95 (dd, J = 9,7 Hz,

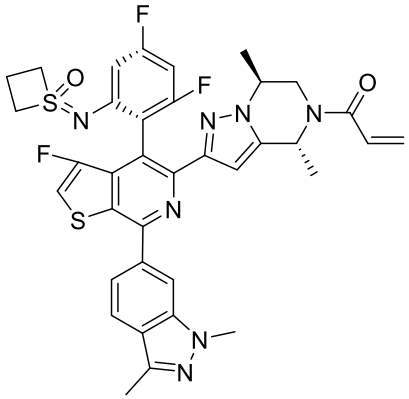
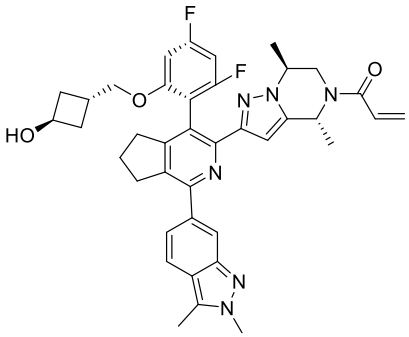
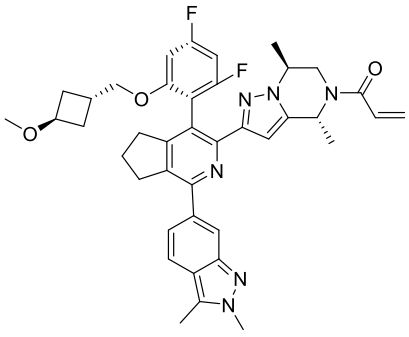
		3,2 Hz, 1H), 3,82 (dd, J = 9,7, 3,2 Hz, 2H), 3,72 – 3,60 (m, 1H), 3,45 - 3,35 (m, 1H), 3,29 – 3,23 (m, 1H), 3,15- 2,95 (m, 5H), 2,39 – 2,20 (m, 2H), 2,17 - 2,05 (m, 3H), 1,58 – 1,34 (m, 8H).
961		LCMS m/z [M+1]: 725,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,59 - 6,51 (m, 1H), 6,20 (d, J = 27,2 Hz, 1H), 5,72 - 5,56 (m, 1H), 4,60 - 4,39 (m, 2H), 3,97 - 3,82 (m, 7H), 2,67 (s, 3H), 2,16 - 1,99 (m, 5H), 1,98 - 1,88 (m, 1H), 1,53 - 1,36 (m, 5H), 1,33 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,22 (d, J = 6,6 Hz, 1H).
962		LCMS m/z [M+1]: 711,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 0,7 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,95 – 6,81 (m, 1H), 6,62 – 6,54 (m, 2H), 6,37 – 6,15 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,69 – 4,62 (m, 2H), 4,58 – 4,52 (m, 1H), 4,46 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 2H), 4,29 (s, 3H), 2,77 – 2,60 (m, 2H), 2,16 – 2,04 (m, 1H), 2,01 – 1,91 (m, 1H), 1,51 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).

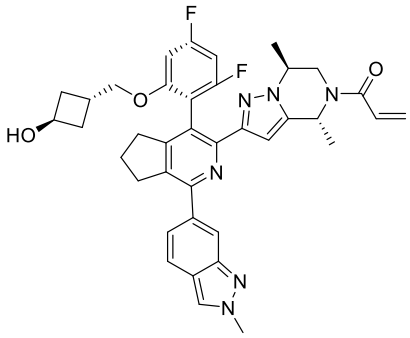
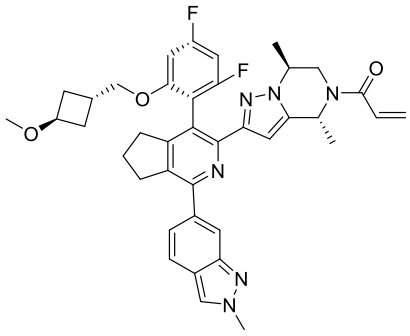
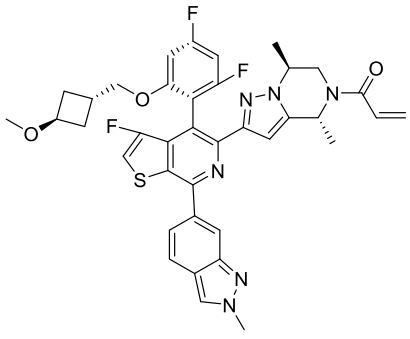
963		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,93 – 7,84 (m, 2H), 7,51 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,98 – 6,79 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,60 - 6,52 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,25 - 6,11(m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,8, 1,6 Hz, 1H), 5,78 – 5,49 (m, 1H), 4,47 – 4,39 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,94 – 3,84 (m, 4H), 2,19 – 1,92 (m, 3H), 1,49 – 1,36 (m, 5H), 1,35 - 1,20 (m, 3H).
964		LCMS m/z [M+1]: 725,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 6,92 – 6,82 (m, 1H), 6,61 – 6,52 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,0 Hz, 1H), 6,24 – 6,14 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,75 – 5,52 (m, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,61 – 4,51 (m, 3H), 4,47 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 4,44 – 4,36 (m, 2H), 4,17 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,71 – 2,63 (m, 2H), 2,13 – 2,06 (m, 1H), 2,02 – 1,95 (m, 1H), 1,53 – 1,42 (m, 3H), 1,31 – 1,24 (m, 3H).
965		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,88 – 6,58 (m, 3H), 6,26 (s, 1H), 6,15 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,3 Hz, 1H), 5,45 (s, 1H), 4,58 (s, 2H), 4,24 – 4,10 (m, 5H), 3,97 – 3,87 (m, 1H), 3,86 – 3,78 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,16 – 2,00 (m, 2H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,50 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 1,48 – 1,33 (m, 2H),

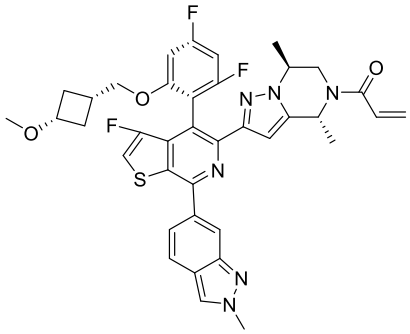
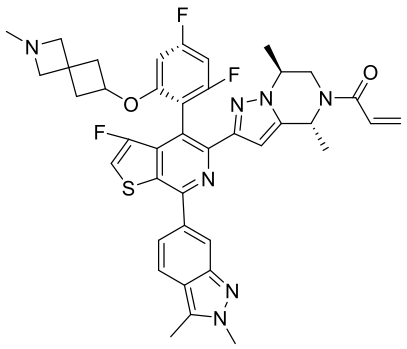
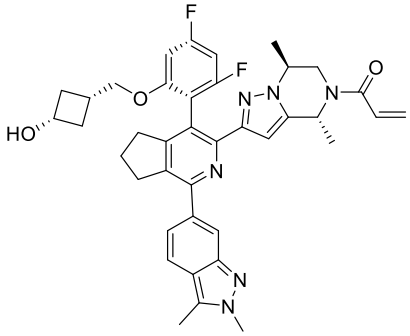
		1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
966		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,93 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,87 - 6,80 (m, 1H), 6,67 (td, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,56 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,40 - 6,20 (m, 2H), 5,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,55 - 5,48 (m, 1H), 4,32 - 4,25 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,16 (s, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,80 - 2,68 (m, 5H), 1,85 - 1,75 (m, 1H), 1,53 (d, J = 6,8 Hz, 3H), 1,50 - 1,25 (m, 2H), 1,23 (d, J = 7,2 Hz, 3H).
967		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,66 – 6,47 (m, 2H), 6,35 – 6,18 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 5,49 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 4,25 – 4,08 (m, 6H), 3,90 – 3,81 (m, 1H), 2,79 – 2,66 (m, 5H), 1,88 – 1,76 (m, 1H), 1,58 – 1,46 (m, 4H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
968		LCMS m/z [M+1]: 693,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,47 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,91 – 6,75 (m, 3H), 6,33 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,99 – 3,93 (m, 1H), 3,84 – 3,80 (m, 1H), 3,71 – 3,61 (m, 1H), 3,41 – 3,25 (m, 2H), 3,08 – 2,94 (m,

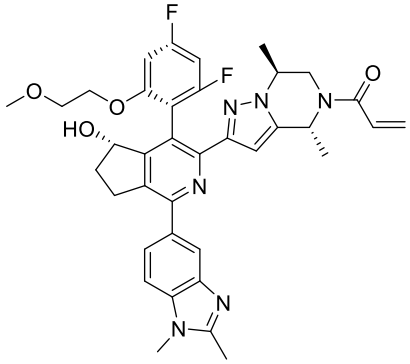
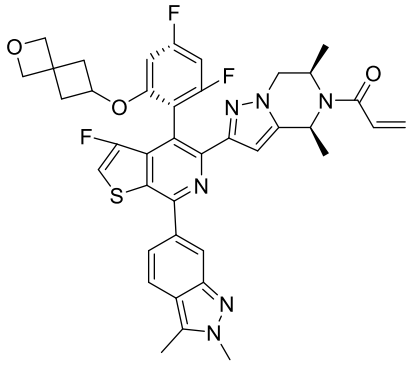
		5H), 2,74 (s, 3H), 2,33 – 2,07 (m, 5H), 1,46 – 1,36 (m, 8H).
969		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 2,1 Hz, 1H), 6,93 – 6,76 (m, 2H), 6,63 (td, J = 9,2, 2,0 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,46 (m, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,05 – 3,80 (m, 3H), 3,79 – 3,69 (m, 1H), 2,75 (s, 3H), 2,42 – 2,32 (m, 1H), 1,90 – 1,76 (m, 4H), 1,53 – 1,40 (m, 3H), 1,35 – 1,25 (m, 3H).
970		LCMS m/z [M+1]: 665,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,94 (s, 1H), 7,76 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 9,0 Hz, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 1H), 6,60 - 6,50 (m, 2H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,21 - 6,10 (m, 1H), 5,83 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,74 - 5,44 (m, 2H), 4,40 - 4,32 (m, 1H), 4,30 - 4,21 (m, 1H), 4,13 (s, 3H), 3,96 - 3,87 (m, 1H), 3,28 - 3,20 (m, 2H), 2,91 - 2,72 (m, 4H), 2,69 (s, 3H), 2,19 - 2,06 (m, 2H), 1,92 - 1,84 (m, 1H), 1,82 - 1,72 (m, 1H), 1,53 - 1,38 (m, 3H), 1,33-1,18 (m, 4H).
971		LCMS m/z [M+1]: 726,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,93 – 6,81 (m, 1H), 6,36 – 6,23 (m, 2H), 6,22 – 6,14 (m, 1H), 6,12 – 6,03 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H),

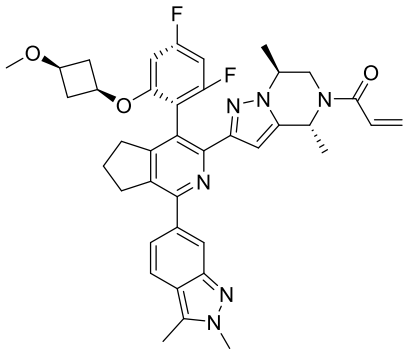
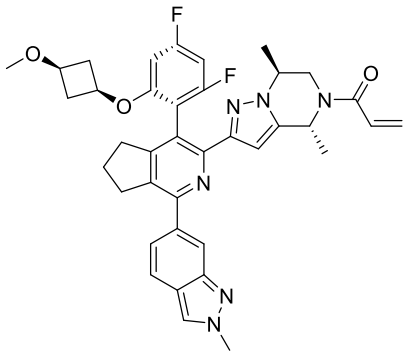
		5,78 – 5,42 (m, 1H), 4,53 – 4,46 (m, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,66 – 3,59 (m, 1H), 3,15 – 3,01 (m, 5H), 2,67 (s, 3H), 2,22 – 2,08 (m, 2H), 2,02 – 1,93 (m, 1H), 1,50 – 1,25 (m, 9H).
972		LCMS m/z [M+1]: 699,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,37 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,92 (dd, J = 8,7, 0,8 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,80 – 6,71 (m, 1H), 6,62 – 6,49 (m, 1H), 6,38 – 6,26 (m, 1H), 6,26 – 6,11 (m, 1H), 5,84 (dd, J = 10,7, 1,5 Hz, 1H), 5,78 – 5,40 (m, 1H), 4,43 – 4,35 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 3,97 – 3,84 (m, 2H), 3,79 – 3,71 (m, 1H), 2,45 – 2,31 (m, 1H), 1,96 – 1,71 (m, 4H), 1,55 – 1,37 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 3H).
973		LCMS m/z [M+1]: 727,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,31 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 1,8 Hz, 1H), 6,93 – 6,77 (m, 2H), 6,63 (td, J = 9,3, 1,8 Hz, 1H), 6,33 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 6,16 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,1 Hz, 1H), 5,78 – 5,49 (m, 1H), 4,50 – 4,41 (m, 1H), 4,33 – 4,23 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,99 – 3,79 (m, 3H), 3,16 – 3,07 (m, 1H), 2,87 (s, 3H), 2,75 (s, 3H), 2,45 – 2,33 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 3H), 1,79 – 1,69 (m, 1H), 1,51 – 1,38 (m, 3H), 1,34 – 1,25 (m, 3H).

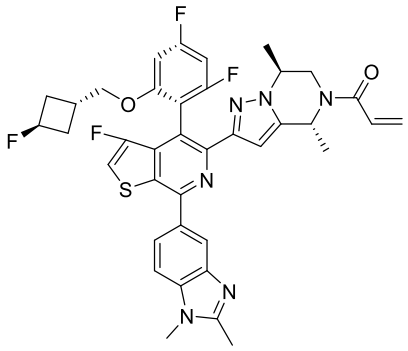
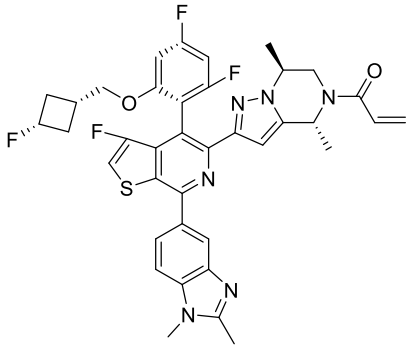
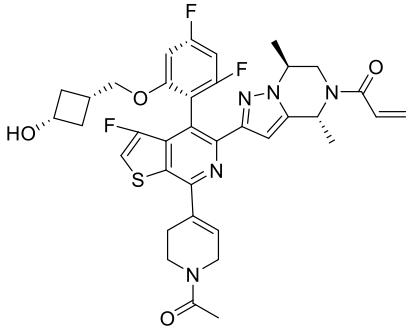
974		LCMS m/z [M+1]: 716,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 - 7,85 (m, 2H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 - 6,79 (m, 1H), 6,77 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,61 - 6,52 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,48 - 4,15 (m, 1H), 4,15 - 4,00 (m, 5H), 3,95 - 3,76 (m, 1H), 3,75 - 3,60 (m, 1H), 2,60 (s, 3H), 2,20 - 2,09 (m, 1H), 1,86 - 1,73 (m, 1H), 1,36 - 1,25 (m, 6H)
975		LCMS m/z [M+1]: 679,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,96 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 3H), 6,34 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,41 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,03 (dd, J = 9,5, 5,8 Hz, 1H), 3,93 – 3,80 (m, 2H), 3,52 – 3,33 (m, 1H), 3,15 – 2,92 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,48 – 2,17 (m, 3H), 2,02 – 1,87 (m, 4H), 1,49 – 1,30 (m, 6H).
976		LCMS m/z [M+1]: 693,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,43 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,99 – 6,77 (m, 3H), 6,34 (d, J = 16,5 Hz, 1H), 5,95 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,62 (s, 1H), 4,20 (s, 3H), 4,04 (dd, J = 9,4, 5,3 Hz, 1H), 3,94 – 3,82 (m, 1H), 3,54 – 3,33 (m, 3H), 3,29 – 3,19 (m, 1H), 3,16 – 2,92 (m, 5H), 2,75 (s, 3H), 2,54 – 2,15 (m, 3H), 2,06 – 1,79 (m, 4H), 1,51 – 1,29 (m, 6H).

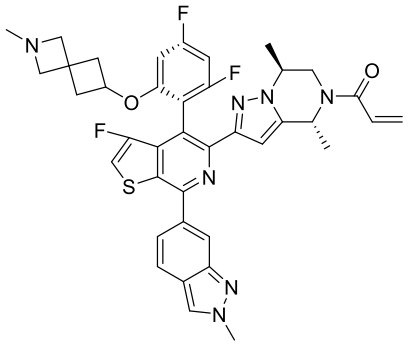
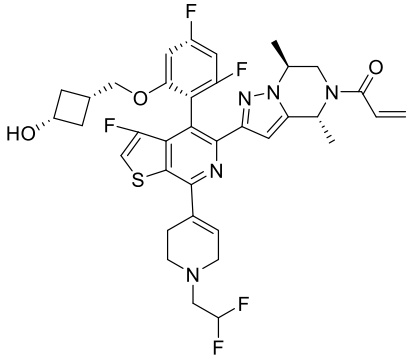
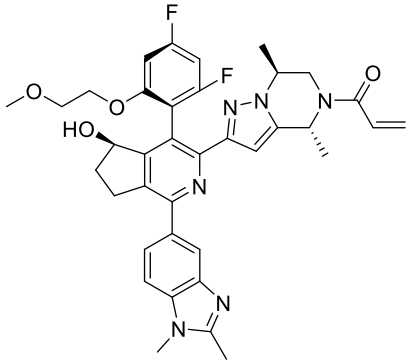
977		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,50 (dd, J = 8,7, 1,5 Hz, 1H), 6,94 – 6,74 (m, 3H), 6,34 (d, J = 16,3 Hz, 1H), 5,94 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,08 – 4,01 (m, 1H), 3,91 – 3,82 (m, 2H), 3,49 – 3,25 (m, 2H), 3,15 – 2,92 (m, 2H), 2,48 – 2,18 (m, 3H), 2,02 – 1,88 (m, 4H), 1,51 – 2,28 (m, 6H).
978		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,40 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 8,01 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,49 (dd, J = 8,7, 1,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,76 (m, 3H), 6,33 (d, J = 16,4 Hz, 1H), 5,96 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,71 – 5,42 (m, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,32 (s, 3H), 4,07 – 4,02 (m, 1H), 3,91 – 3,86 (m, 2H), 3,53 – 3,25 (m, 2H), 3,15 – 2,93 (m, 5H), 2,52 -2,41 (m, 1H), 2,38 – 2,17 (m, 2H), 2,04 – 1,81 (m, 4H), 1,51 – 1,25 (m, 6H).
979		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,91 (dd, J = 8,7, 0,6 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,7, 1,3 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 1H), 6,80 – 6,70 (m, 1H), 6,65 – 6,53 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,27 – 6,15 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,40 (m, 1H), 4,44 – 4,34 (m, 1H), 4,28 (s, 3H), 3,98 – 3,90 (m, 2H), 3,89 – 3,39 (m, 1H), 3,11 – 3,01 (m, 1H), 2,84 (s, 3H), 2,46 – 2,32 (m,

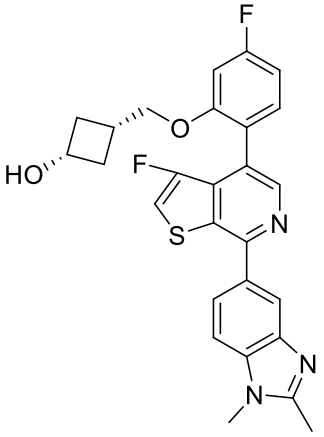
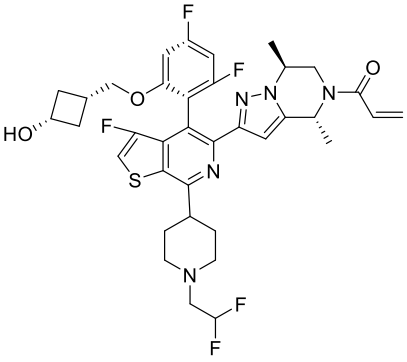
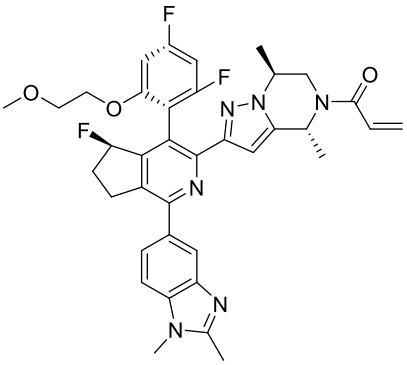
		1H), 1,91 – 1,69 (m, 4H), 1,55 – 1,36 (m, 3H), 1,35 – 1,17 (m, 3H).
980		LCMS m/z [M+1]: 713,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,39 - 8,35 (m, 2H), 7,97 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,72 (d, J= 2,0 Hz, 1H), 6,92 - 6,75 (m, 2H), 6,61 (td, J = 9,2 Hz, 2,0 Hz, 1H), 6,35 - 6,30 (m, 1H), 6,14 (s, 1H), 5,85 - 5,40 (m, 2H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 4,30 (s, 3H), 3,88 (d, J = 4,0 Hz, 2H), 3,60 - 3,50 (m, 1H), 2,98 (s, 3H), 2,10 - 1,90 (m, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 4H), 1,40 - 1,20 (m, 5H).
981		LCMS m/z [M+1]: 738,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,79 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,55 (s, 1H), 6,95 – 6,80 (m, 1H), 6,65 – 6,50 (m, 2H), 6,33 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,25 – 6,10 (m, 1H), 5,85 (d, J = 11,9 Hz, 1H), 5,77 – 5,45 (m, 1H), 4,69 – 4,61 (m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,33 – 4,25 (m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,09 – 3,97 (m, 2H), 3,85 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 2,84 – 2,64 (m, 8H), 2,25 – 2,06 (m, 2H), 1,55 – 1,40 (m, 3H), 1,35 – 1,15 (m, 3H).
982		LCMS m/z [M+1]: 679,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,93 (s, 1H), 7,75 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (brs, 1H), 6,71 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,55 (t, J = 9,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,82 (d, J = 11,6 Hz, 1H), 5,69 - 5,49 (m,

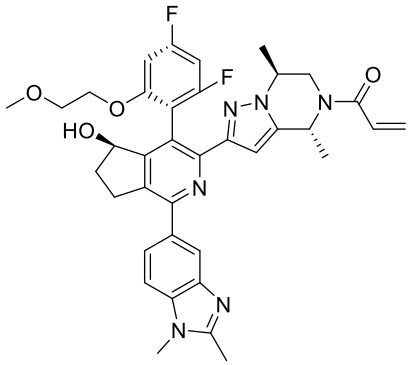
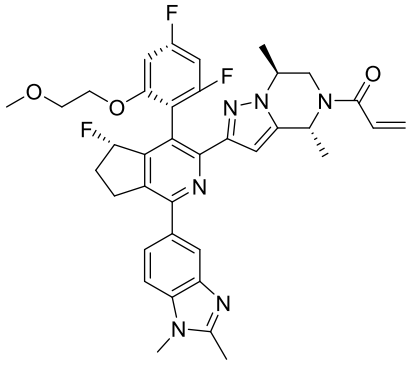
		1H), 4,37 (s, 1H), 4,13 (s, 3H), 4,01 - 3,84 (m, 3H), 3,30 - 3,21 (m, 2H), 2,80 - 2,64 (m, 5H), 2,22 - 2,02 (m, 5H), 1,55 - 1,26 (m, 8H).
983		LCMS m/z [M+1]: 669,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,05 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,68 – 6,57 (m, 1H), 6,31 (d, J = 17,2 Hz, 1H), 6,20-6,06 (m, 1H), 5,83 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,75 - 5,40 (m, 1H), 5,03 – 4,95 (m, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 4,15 – 4,08 (m, 1H), 3,92 – 3,80 (m, 5H), 3,56 – 3,40 (m, 5H), 3,23 (s, 3H), 3,10 – 2,98 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,38 – 2,28 (m, 1H), 2,12 – 2,03 (m, 1H), 1,54 – 1,37 (m, 4H), 1,35 – 1,20 (m, 4H).
984		LCMS m/z [M+1]: 725,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 7,87 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,80 (dd, J = 8,7, 1,2 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,84 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,52 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,34 – 6,15 (m, 2H), 5,81 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,67-4,61 (m, 2H), 4,56 (s, 1H), 4,53 – 4,44 (m, 2H), 4,40 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 4,17 (s, 3H), 4,10 (t, J = 14,0 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,70 – 2,60 (m, 2H), 2,08 (dd, J = 11,3, 6,4 Hz, 1H), 1,85 (dd, J = 11,5, 6,1 Hz, 1H), 1,53 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 1,21 (d, J = 6,9 Hz, 3H).

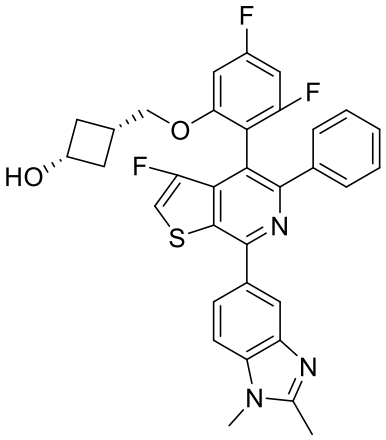
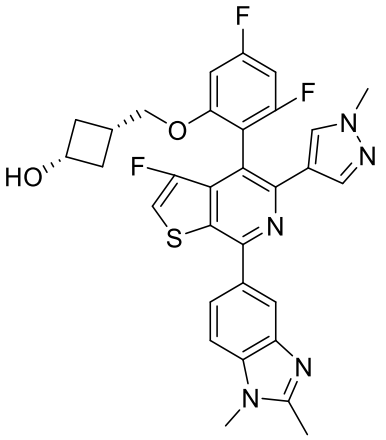
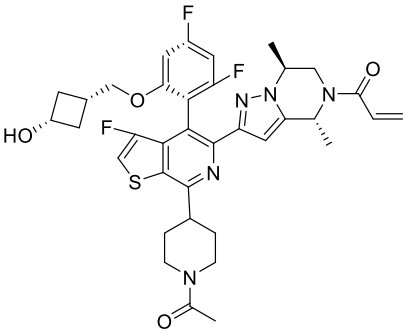
985		LCMS m/z [M+1]: 679,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,07 (s, 1H), 7,95 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,6, 1,3 Hz, 1H), 6,86 (dd, J = 16,6, 10,6 Hz, 1H), 6,78 (td, J = 9,4, 2,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 6,33 (dd, J = 16,6, 1,6 Hz, 1H), 5,97 (s, 1H), 5,85 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,77 - 5,46 (m, 1H), 4,62 - 4,53 (m, 1H), 4,40 - 4,31 (m, 1H), 4,20 (s, 3H), 3,63 - 3,53 (m, 1H), 3,41 - 3,32 (m, 1H), 3,28 - 3,22 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 3,12 - 2,93 (m, 2H), 2,87 - 2,76 (m, 2H), 2,74 (s, 3H), 2,37 - 2,18 (m, 2H), 1,83 - 1,74 (m, 1H), 1,56 - 1,47 (m, 1H), 1,46 - 1,33 (m, 6H).
986		LCMS m/z [M+1]: 665,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,24 (s, 1H), 8,04 (d, J = 0,8 Hz, 1H), 7,82 (dd, J = 8,8, 0,4 Hz, 1H), 7,70 (dd, J = 8,8, 1,2 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 1H), 6,63 – 6,51 (m, 2H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,21 – 6,04 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,4, 1,2 Hz, 1H), 5,75 – 5,42 (m, 1H), 4,70 – 4,53 (m, 1H), 4,41 – 4,27 (m, 2H), 4,25 (s, 3H), 3,64 – 3,54 (m, 1H), 3,25 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 3,17 (s, 3H), 2,88 – 2,68 (m, 4H), 2,17 – 2,06 (m, 2H), 1,88 – 1,77 (m, 1H), 1,69 – 1,59 (m, 1H), 1,52 – 1,36 (m, 3H), 1,33 – 1,25 (m, 3H).

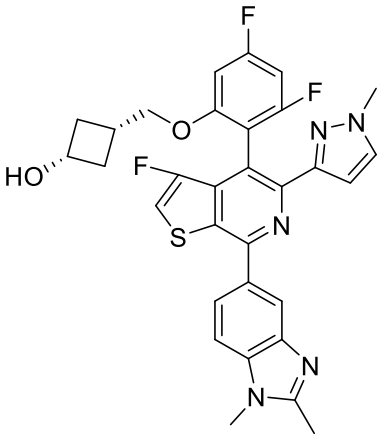
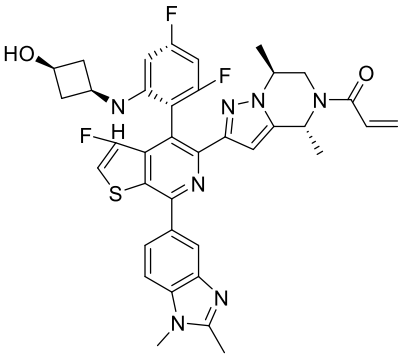
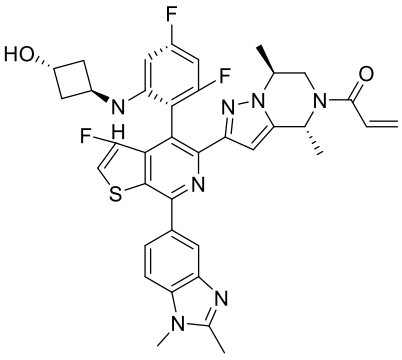
987		LCMS m/z [M+1]: 715,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 – 6,80 (m, 1H), 6,74 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,59 (td, J = 6,6, 2,2 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,24 – 6,20 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 1H), 4,39 – 4,35 (m, 1H), 4,26 – 4,20 (m, 1H), 4,12 – 4,07 (m, 1H), 3,94 – 3,88 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 2,64 (s, 3H), 2,49 – 2,43 (m, 1H), 2,10 – 1,81 (m, 4H), 1,47 – 1,40 (m, 3H), 1,29 – 1,26 (m, 3H).
988		LCMS m/z [M+1]: 715,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,45 (d, J = 0,9 Hz, 1H), 8,37 (dd, J = 8,6, 1,5 Hz, 1H), 8,07 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,89 – 6,82 (m, 1H), 6,76 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,9 Hz, 1H), 6,11 (s, 1H), 5,84 (dd, J = 10,6, 1,8 Hz, 1H), 5,72 – 5,50 (m, 1H), 4,74 – 4,53 (m, 1H), 4,43 (s, 1H), 4,26 – 3,86 (m, 3H), 4,08 (s, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,13 – 1,93 (m, 3H), 1,74 – 1,42 (m, 5H), 1,36 – 1,25 (m, 4H).
989		LCMS m/z [M+1]: 692,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,44 (t, J = 2,1 Hz, 1H), 6,94 – 6,80 (m, 1H), 6,79 – 6,64 (m, 2H), 6,53 (td, J = 9,3, 2,1 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,19 – 6,06 (m, 1H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,77 – 5,36 (m, 1H), 4,46 – 4,32 (m, 3H), 3,95 – 3,76 (m, 6H), 3,08 – 2,82 (m,

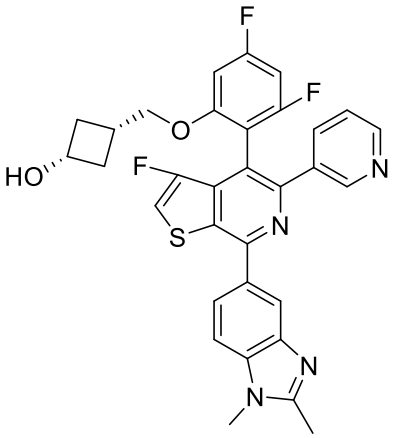
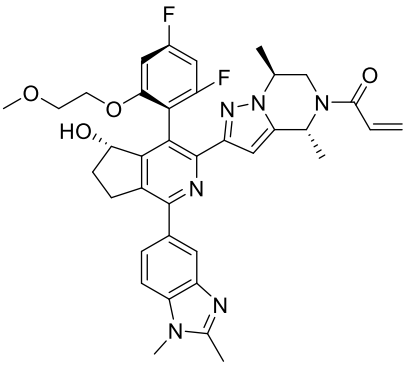
		2H), 2,22 (d, J = 6,7 Hz, 3H), 2,14 – 1,81 (m, 3H), 1,56 – 1,18 (m, 9H).
990		LCMS m/z [M+1]: 724,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,36 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,94 (d, J = 18,8 Hz, 1H),7,85 (dd, J = 8,6 Hz, 1,2 Hz, 1H), 7,58 - 7,54 (m, 1H), 6,95 - 6,78 (m, 1H), 6,65 - 6,51 (m, 2H), 6,39 - 6,12 (m, 2H), 5,84 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,80 - 5,45 (m, 1H), 4,69 - 4,60 (m, 1H), 4,44 - 4,34 (m, 1H), 4,29 (s, 3H), 4,28 - 4,25 (m, 1H), 4,03 (t, J = 11,4 Hz, 2H), 3,85 (t, J = 11,2 Hz, 2H), 3,49 - 3,45 (m, 1H), 3,14 - 3,01 (m, 1H), 2,81 (d, J = 3,8 Hz, 3H), 2,78 - 2,63 (m, 2H), 2,25 - 2,07 (m, 2H), 1,56 - 1,36 (m, 3H), 1,32 - 1,19 (m, 3H).
991		LCMS m/z [M+1]: 714,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,42 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,78 (m, 1H), 6,72 – 6,66 (m, 2H), 6,59 – 6,48 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,25 – 5,92 (m, 2H), 5,84 (dd, J = 10,5, 1,6 Hz, 1H), 5,77 – 5,42 (m, 1H), 4,44 – 4,31 (m, 1H), 3,95 – 3,74 (m, 4H), 3,47 (s, 2H), 3,05 – 2,84 (m, 5H), 2,14 – 1,79 (m, 3H), 1,55 – 1,12 (m, 9H).
992		LCMS m/z [M+1]: 669,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 1,4 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,92 – 6,81 (m, 1H), 6,70 – 6,62 (m, 2H), 6,31 (d, J = 17,3 Hz, 1H), 6,21 (s, 1H), 5,87 – 5,81 (m, 1H), 5,77 – 5,42 (m, 1H), 5,10 – 5,05 (m, 1H), 4,41 – 4,31 (m, 1H), 4,07 – 3,96

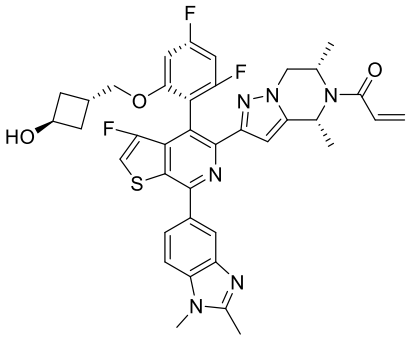
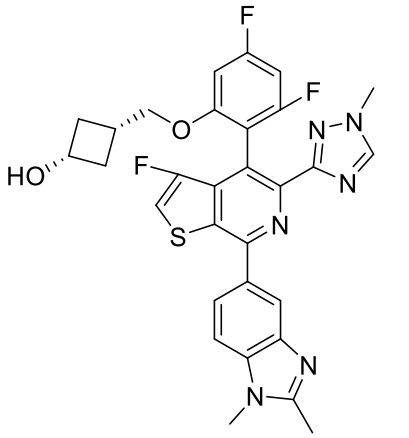
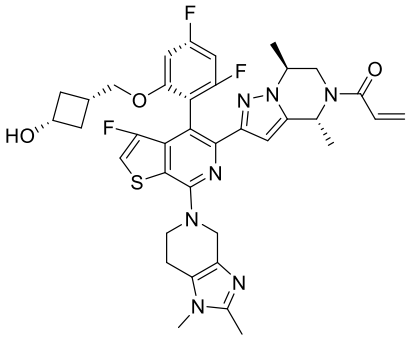
		(m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,77 – 3,68 (m, 1H), 3,49 – 3,35 (m, 4H), 3,20 (s, 3H), 3,15 – 3,02 (m, 2H), 2,64 (s, 3H), 2,43 – 2,33 (m, 1H), 2,09 – 1,98 (m, 1H), 1,54 – 1,37 (m, 3H), 1,27 – 1,15 (m, 3H).
993		LCMS m/z [M+1]: 492,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,90 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,51 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,42 – 7,35 (m, 1H), 6,89 (dd, J = 11,1, 2,3 Hz, 1H), 6,85 – 6,79 (m, 1H), 4,00 – 3,91 (m, 3H), 3,88 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,18 – 2,08 (m, 2H), 2,00 – 1,93 (m, 1H), 1,56 – 1,48 (m, 2H).
994		LCMS m/z [M+1]: 716,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,37 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,97 – 6,77 (m, 1H), 6,67 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,56 – 6,45 (m, 1H), 6,39 – 6,21 (m, 2H), 6,18 – 5,88 (m, 1H), 5,84 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,45 (m, 1H), 4,39 – 4,28 (m, 1H), 3,94 – 3,77 (m, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 3H), 2,85 (td, J = 15,3, 4,3 Hz, 2H), 2,49 (t, J = 11,0 Hz, 2H), 2,41 – 2,23 (m, 2H), 2,11 – 1,80 (m, 5H), 1,57 – 1,13 (m, 8H).
995		LCMS m/z [M+1]: 671,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,7 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,57 – 6,50 (m, 1H), 6,32 (d, J = 15,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,00 - 5,80 (m, 2H), 5,78 - 5,45(m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,57 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,54 – 3,43

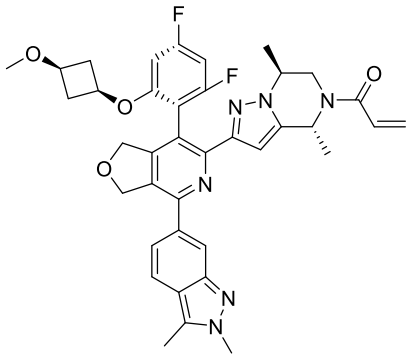
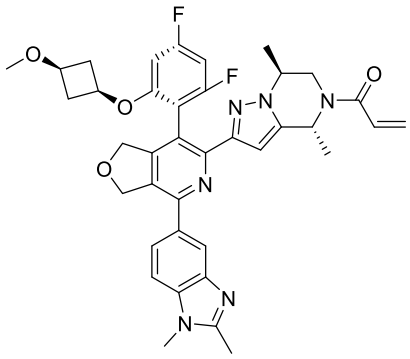
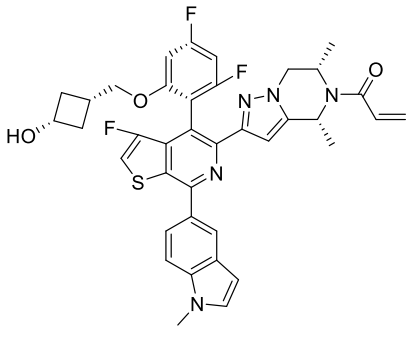
		(m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55 – 2,25 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 4H).
996		LCMS m/z [M+1]: 669,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,06 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,93 – 6,75 (m, 2H), 6,52 – 6,44 (m, 1H), 6,31 (d, J = 16,8 Hz, 1H), 6,12 (s, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6 Hz, 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,40(m, 1H), 5,20 – 5,14 (m, 1H), 4,42 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,16 (m, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 3,87 (s, 3H), 3,63 – 3,56 (m, 2H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,11 – 3,00 (m, 1H), 2,67 (s, 3H), 2,08 – 1,95 (m, 1H), 3,44 – 3,34 (m, 1H), 1,54 – 1,37 (m, 4H), 1,35 – 1,20 (m, 4H).
997		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,20 (dd, J = 8,7 Hz, 1,5 Hz, 1H), 7,98 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,92 – 6,80 (m, 2H), 6,57 – 6,50 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,15 (s, 1H), 6,00 - 5,80 (m, 2H), 5,78 - 5,45(m, 1H), 4,45 – 4,35 (m, 1H), 4,25 – 4,18 (m, 1H), 4,16 – 4,10 (m, 1H), 4,06 (s, 3H), 3,57 (t, J = 4,7 Hz, 2H), 3,54 – 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 3,22 – 3,10 (m, 1H), 2,91 (s, 3H), 2,55 – 2,28 (m, 2H), 1,52 – 1,35 (m, 3H), 1,35 – 1,20 (m, 4H).

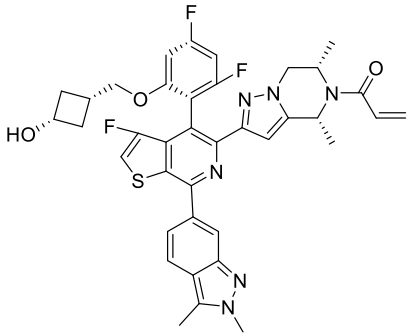
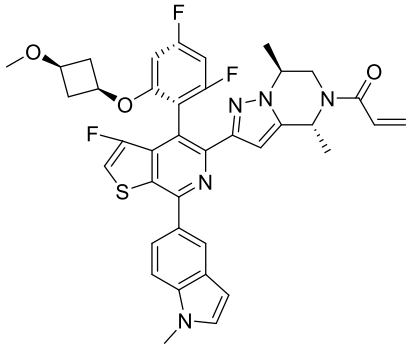
998		LCMS m/z [M+1]: 586,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,29 (s, 1H), 8,01 (dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz, 1H), 7,66 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 2H), 7,30 - 7,20 (m, 3H), 6,64 (d, J = 11,2 Hz, 1H), 6,47 (td, J = 9,2 Hz, 2,4 Hz, 1H), 4,65 - 4,55 (br, 1H), 4,02 - 3,90 (m, 1H), 3,90 - 3,80 (m, 5H), 2,66 (s, 3H), 2,25 - 1,90 (m, 3H), 1,55 - 1,40 (m, 2H)
999		LCMS m/z [M+1]: 590,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 8,06 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 7,46 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,82 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,71 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,97 - 3,86 (m, 6H), 3,85 (s, 3H), 2,67 (s, 3H), 2,15 - 1,85 (m, 3H), 1,46 - 1,27 (m, 2H).
1000		LCMS m/z [M+1]: 694,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,41 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,79 (m, 1H), 6,68 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,52 (t, J = 9,3 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 16,2 Hz, 1H), 6,22 – 6,05 (m, 1H), 5,83 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 5,74 – 5,41 (m, 1H), 4,72 (d, J = 12,8 Hz, 1H), 4,41 – 4,28 (m, 1H), 4,13 (d, J = 12,1 Hz, 1H), 3,95 – 3,75 (m, 4H), 3,51 – 3,32 (m, 2H), 2,97 – 2,82 (m, 1H), 2,31 – 1,81 (m, 10H), 1,58 – 1,19 (m, 9H).

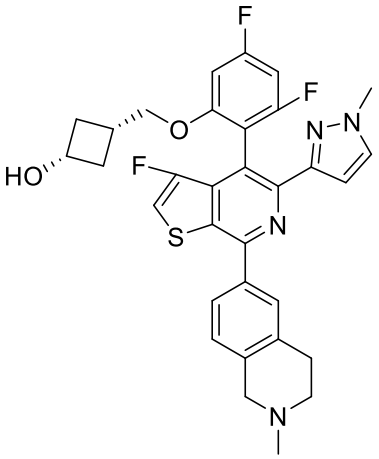
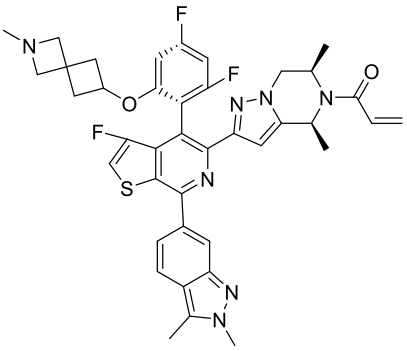
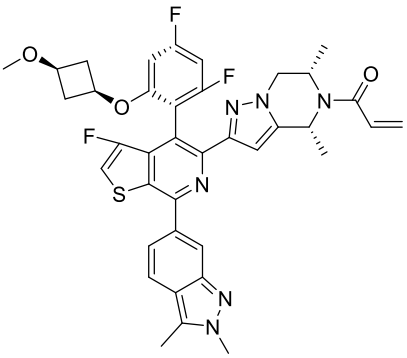
1001		LCMS m/z [M+1]: 590,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,51 (d, J = 1,6 Hz, 1H), 8,42 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 8,07 (dd, J = 8,6, 0,7 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,74 (dt, J = 10,6, 1,9 Hz, 1H), 6,62 (td, J = 9,3, 2,4 Hz, 1H), 6,03 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,96 – 3,87 (m, 4H), 3,86 (d, J = 6,0 Hz, 2H), 2,93 (s, 3H), 2,15 – 1,86 (m, 3H), 1,50 - 1,25 (m, 2H).
1002		LCMS m/z [M+1]: 698,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 6,94 – 6,77 (m, 1H), 6,32 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,26 – 6,17 (m, 2H), 6,16 – 6,03 (m, 1H), 5,83 (dd, J = 10,6, 1,7 Hz, 1H), 5,75 – 5,41 (m, 1H), 4,53 – 4,43 (m, 1H), 4,00 – 3,88 (m, 1H), 3,87 (s, 3H),, 3,43 – 3,33 (m, 1H), 2,74 – 2,58 (m, 5H), 1,69 – 1,57 (m, 1H), 1,55 – 1,21 (m, 8H).
1003		LCMS m/z [M+1]: 698,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (s, 1H), 8,08 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,68 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,01 – 6,77 (m, 1H), 6,41 – 6,18 (m, 2H), 6,06 (d, J = 10,9 Hz, 2H), 5,83 (dd, J = 10,7, 1,4 Hz, 1H), 5,76 – 5,38 (m, 1H), 4,54 – 4,40 (m, 1H), 4,19 – 4,06 (m, 1H), 3,97 – 3,73 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,24 – 2,01 (m, 3H), 1,98 – 1,80 (m, 1H), 1,54 – 1,36 (m, 3H), 1,34 – 1,20 (m, 3H).

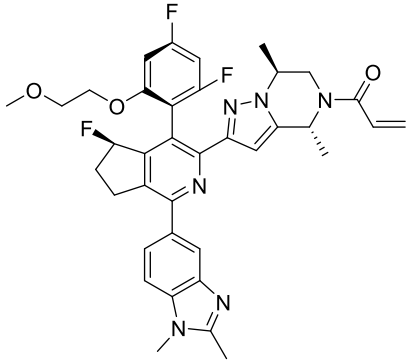
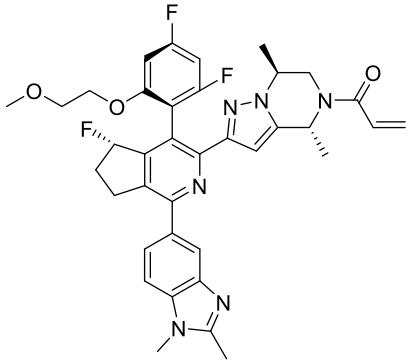
1004		LCMS m/z [M+1]: 587,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,58 (d, J = 1,7 Hz, 1H), 8,44 (dd, J = 4,9, 1,4 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 8,02 (dd, J = 8,4, 1,6 Hz, 1H), 7,94 – 7,91 (m, 1H), 7,61 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,39 – 7,36 (m, 1H), 6,70 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,53 (td, J = 9,2, 2,2 Hz, 1H), 3,99 – 3,92 (m, 1H), 3,91 – 3,83 (m, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,63 (s, 3H), 2,22 – 2,14 (m, 1H), 2,12 – 2,04 (m, 1H), 2,00 – 1,92 (m, 1H), 1,52 – 1,42 (m, 2H).
1005		LCMS m/z [M+1]: 669,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (d, J = 1,0 Hz, 1H), 7,85 (dd, J = 8,4, 1,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,79 (m, 1H), 6,73 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 6,55 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,31 (d, J = 16,6 Hz, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,83 (d, J = 12,0 Hz, 1H), 5,73 – 5,38 (m, 1H), 5,05 (dd, J = 6,5, 3,3 Hz, 1H), 4,44 – 4,35 (m, 1H), 4,16 – 4,09 (m, 1H), 4,08 – 3,98 (m, 1H), 3,54 (t, J = 4,5 Hz, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,54 (t, J = 4,5 Hz, 2H), 3,49 – 3,38 (m, 1H), 3,19 (s, 3H), 3,07 – 2,96 (m, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,42 – 2,26 (m, 1H), 2,09 – 1,96 (m, 1H), 1,53 – 1,35 (m, 3H), 1,30 – 1,20 (m, 3H).

1006		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (s, 1H), 8,07 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 1H), 7,67 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,88 – 6,53 (m, 3H), 6,39 – 6,18 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,9 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,24 – 4,15 (m, 2H), 3,96 – 3,84 (m, 5H), 3,82 – 3,71 (m, 1H), 2,66 (s, 3H), 2,47 – 2,25 (m, 1H), 1,96 – 1,74 (m, 4H), 1,51 (d, J = 5,6 Hz, 3H), 1,18 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
1007		LCMS m/z [M+1]: 591,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,55 (s, 1H), 8,45 (dd, J = 1,6, 1,6 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,07 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,62 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,61 – 6,55 (m, 1H), 4,08 (s, 3H), 3,91-3,83 (m, 6H), 2,94 (s, 3H), 2,09-1,90 (m, 3H), 1,44-1,33 (m, 2H).
1008		LCMS m/z [M+1]: 718,4 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,29 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,91 – 6,81 (m, 1H), 6,64 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,47 (td, J = 9,5, 2,2 Hz, 1H), 6,32 (d, J = 15,9 Hz, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,84 (d, J = 11,4 Hz, 1H), 5,74 – 5,49 (m, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,38 – 4,30 (m, 1H), 4,26 – 4,11 (m, 3H), 3,95 – 3,75 (m, 4H), 3,51 (s, 3H), 2,91 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,13 – 2,04 (m, 1H), 2,04 – 1,94 (m, 1H), 1,94 – 1,84 (m, 1H), 1,53 – 1,32 (m, 6H), 1,29 – 1,21 (m, 3H).

1009		LCMS m/z [M+1]: 681,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7,91 (s, 1H), 7,79 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,72 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 1H), 6,65 – 6,54 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,4 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,78 – 5,60 (m, 1H), 5,51 – 5,40 (m, 2H), 4,92 (d, J = 5,2 Hz,2H), 4,58 (s, 2H), 4,38 – 4,28 (m, 2H), 4,14 (s, 3H), 3,65 – 3,54 (m, 1H), 3,17 (s, 3H), 2,85 – 2,74 (m, 2H), 2,69 (s, 3H), 1,88 – 1,78 (m, 1H), 1,70 – 1,59 (m, 1H), 1,55 – 1,41 (m, 3H), 1,31 – 1,25 (m, 3H).
1010		LCMS m/z [M+1]: 681,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,04 (s, 1H), 7,89 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,97 – 6,78 (m, 1H), 6,65 – 6,52 (m, 2H), 6,32 (d, J = 16,0 Hz, 2H), 5,83 (d, J = 10,4 Hz, 1H), 5,79 – 5,53 (m, 1H), 5,50 – 5,39 (m, 2H), 4,91 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 4,74 – 4,53 (m, 1H), 4,38 – 4,27 (m, 2H), 3,83 (s, 3H), 3,64 – 3,52 (m, 1H), 3,16 (s, 3H), 2,83 – 2,73 (m, 2H), 2,63 (s, 3H), 1,88 – 1,75 (m, 1H), 1,71 – 1,59 (m, 1H), 1,57 – 1,40 (m, 3H), 1,32 – 1,17 (m, 3H).
1011		LCMS m/z [M+1]: 698,1 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,35 (d, J = 1,4 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,5, 1,6 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,29 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,83 (dd, J = 16,7, 10,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 11,0 Hz, 1H), 6,64 – 6,52 (m, 2H), 6,28 (s, 1H), 6,13 (s, 1H), 5,80 (d, J = 10,5 Hz, 1H), 5,46 (s, 1H), 4,20 – 4,06 (m, 2H), 3,97

		– 3,82 (m, 6H), 2,19 – 2,09 (m, 1H), 2,07 – 1,99 (m, 1H), 1,98 – 1,87 (m, 1H), 1,54 – 1,32 (m, 6H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
1012		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,86 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 7,82 - 7,77 (m, 1H), 7,52 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 6,88 – 6,78 (m, 1H), 6,74 – 6,68 (m, 1H), 6,62 – 6,55 (m, 1H), 6,42 – 6,13 (m, 2H), 5,80 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 5,53 – 5,40 (m, 1H), 4,21 – 4,06 (m, 5H), 3,97 – 3,89 (m, 1H), 3,86 (d, J = 6,2 Hz, 2H), 2,72 (s, 3H), 2,17 – 2,08 (m, 1H), 2,07 – 2,01 (m, 1H), 1,98 – 1,89 (m, 1H), 1,55 – 1,38 (m, 5H), 1,19 (d, J = 6,9 Hz, 3H).
1013		LCMS m/z [M+1]: 698,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,34 (d, J = 1,2 Hz, 1H), 7,96 (dd, J = 8,6, 1,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,27 (d, J = 3,1 Hz, 1H), 6,94 - 6,75 (m, 1H), 6,64 - 6,50 (m, 3H), 6,31 (d, J = 16,7 Hz, 1H), 6,24 - 6,05 (m, 1H), 5,82 (dd, J = 10,6, 1,6 Hz, 1H), 5,76 - 5,40 (m, 1H), 4,43 - 4,35 (m, 1H), 4,34 - 4,25 (m, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,60 - 3,51 (m, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,80 - 2,67 (m, 2H), 1,85 - 1,71 (m, 1H), 1,65 - 1,52 (m, 1H), 1,52 - 1,35 (m, 3H), 1,35 - 1,20 (m, 3H).

1014		LCMS m/z [M+1]: 591,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, J = 4,8 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,49 – 7,39 (m, 2H), 6,72 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,60 (td, J = 9,2, 2,3 Hz, 1H), 6,01 (d, J = 2,3 Hz, 1H), 4,75 - 4,31 (m, 2H), 3,97 – 3,74 (m, 7H), 3,41 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (s, 3H), 2,21 – 1,85 (m, 3H), 1,50-1,25 (m, 2H).
1015		LCMS m/z [M+1]: 738,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,28 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,58 (s, 1H), 6,88 - 6,79 (m, 1H), 6,68 - 6,60 (m, 1H), 6,51 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,39 - 6,18 (m, 2H), 5,81 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,55 - 5,42 (m, 1H), 4,65 - 4,40 (m, 1H), 4,38 - 4,26(m, 1H), 4,18 (s, 3H), 4,15 - 4,10 (m, 1H), 4,07 - 3,95 (m, 2H), 3,62 - 3,45 (m, 1H), 3,25 - 3,21 (m, 1H), 2,83 - 2,78 (m, 2H), 2,73 (s, 3H), 2,25 - 1,95 (m, 3H), 1,70 - 1,62 (m, 1H), 1,58 - 1,51 (m, 3H), 1,19 (d, J = 6,2 Hz, 3H).
1016		LCMS m/z [M+1]: 713,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,32 (s, 1H), 7,94 (d, J = 8,6 Hz, 1H), 7,81 (dd, J = 8,6 Hz, 1,4 Hz, 1H), 7,73 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 6,90 - 6,79 (m, 1H), 6,72 - 6,64 (m, 1H), 6,56 (d, J = 10,6 Hz, 1H), 6,34 - 6,19 (m, 1H), 6,06 (s, 1H), 5,81 (d, J =10,8 Hz, 1H), 5,53 - 5,36 (m, 1H), 4,34 - 4,24 (m, 2H), 4,19 (s, 3H), 4,17 - 4,14 (m, 1H), 3,58 - 3,49 (m, 1H), 3,34 (s, 1H), 3,13 (s, 3H), 2,74 (s, 3H), 2,72 - 2,65 (m, 1H), 1,84 - 1,75 (m, 1H), 1,51 (d, J =

		6,2 Hz, 3H), 1,36 - 1,26 (m, 1H), 1,22 (d, J = 6,8 Hz, 3H).
1017		LCMS m/z [M+1]: 671,3 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (s, 1H), 7,94 – 7,84 (m, 1H), 7,60 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,96 – 6,80 (m, 1H), 6,79 – 6,51 (m, 2H), 6,39 – 6,25 (m, 1H), 6,25 – 6,19 (m, 1H), 5,90 – 5,45 (m, 3H), 4,44 – 4,32 (m, 1H), 4,18 – 4,07 (m, 1H), 4,05 – 3,96 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,57 – 3,41 (m, 3H), 3,23 – 3,06 (m, 5H), 2,65 (s, 3H), 2,51 – 2,25 (m, 2H), 1,52 – 1,38 (m, 3H), 1,32 – 1,17 (m, 3H).
1018		LCMS m/z [M+1]: 671,2 ^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8,08 (d, J = 1,1 Hz, 1H), 7,92 – 7,86 (m, 1H), 7,59 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,95 – 6,78 (m, 1H), 6,78 – 6,68 (m, 1H), 6,69 – 6,54 (m, 1H), 6,37 – 6,16 (m, 2H), 5,95 – 5,43 (m, 3H), 4,43 – 4,30 (m, 1H), 4,16 – 4,08 (m, 1H), 4,06 – 3,92 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 3,55 – 3,40 (m, 3H), 3,22 – 3,06 (m, 4H), 2,65 (s, 3H), 2,52 – 2,26 (m, 2H), 1,56 – 1,35 (m, 3H), 1,30 – 1,15 (m, 3H).

Ensayos biológicos

Ejemplo biológico 1: Ensayo de modificación covalente mediante espectrometría de masas MALDI-TOF

[000782] El análisis por espectrometría de masas con ionización por desorción láser asistida por matriz y tiempo de vuelo (MALDI-TOF MS) de la modificación covalente de Cys242 en PIK3CA humana (157-299) se realizó utilizando una proteína diana de 3,33 μM y una relación proteína-compuesto de 1:7,5.

[000783] Reacción: 3,33 μM de proteína PIK3CA (157-299) (producida internamente por

Protein Expression Laboratory, FNLCR/Leidos Biomed) en modalidad HEPES 20 mM que contenía 150 mM NaCl, 2 mM $MgCl_2$, pH 7,3 se preparó recientemente antes del ensayo. Se dispensaron alícuotas de doce µL de proteína en una placa de 384 pocillos de bajo volumen, luego se agregaron 470 nL de DMSO y 30 nL de compuestos probados de reservas de DMSO 10 mM a los pocillos apropiados usando el manipulador de líquidos acústico ECHO 555 (Labcyte Inc.). Para cada reacción/ensayo, se prepararon tres blancos mezclando 12 µL de solución de proteína con 500 nL de DMSO. El contenido de los pocillos se mezcló cuidadosamente por aspiración y luego la placa se selló con una tapa adhesiva, se centrifugó a 931 *g* durante 1 minuto y se mantuvo en la oscuridad a temperatura ambiente hasta las recolecciones de 15 min, 30 min, 2 h o 4 h.

[000784] Pretratamiento del objetivo: antes de cada ensayo, el objetivo MALDI (acero molido Bruker MPT 384 BC) se trató previamente pipeteando en cada punto 0,75 µL de ácido sinapínico saturado en acetonitrilo (ACN). Esta etapa mejora significativamente la uniformidad de la cristalización de la muestra en toda la placa, lo que da como resultado una mayor sensibilidad.

[000785] Preparación de la muestra: En el momento de la recolección, se pipetearon 2 µL de mezclas de reacción en 20 µL de solución de matriz MALDI (solución saturada de ácido sinapínico en solución de ACN:agua 1:1 que contiene 0,15 % de ácido trifluoroacético (TFA)) depositada en una placa de polipropileno de 384 pocillos. La solución resultante se mezcló por aspiración, se centrifugó a 931 *g* durante 1 minuto y luego se dispensaron alícuotas de 1,5 µL en un objetivo MALDI pretratado utilizando la estación de trabajo de automatización de laboratorio Beckman Coulter Biomek FX^P 96/384-Span-8. Finalmente, el objetivo MALDI se secó bajo un vacío suave para producir manchas con una estructura cristalina fina.

[000786] Mediciones: Las mediciones MALDI-TOF se realizaron en el espectrómetro de masas TOF-TOF rapifleX Tissuetyper de Bruker Daltonics utilizando el modo lineal y una masa que oscilaba entre 16,0 y 19,6 kDa. La ganancia del detector se estableció en 0,64× (459 V), la frecuencia de muestreo en 5 GS/s, el suavizado en tiempo real en medio (175 MHz), el patrón de haz inteligente del láser se estableció en escaneo de haz inteligente único “Personalizado” con un rango de escaneo de 40 µm en los ejes X e Y, y la frecuencia del láser fue de 10 000 Hz. Los espectros se recopilaron automáticamente mediante el método AutoXecute personalizado. La potencia del láser se ajustó automáticamente mediante un control difuso. El rango de selección de pico se estableció entre 16,0 y 18,5 kDa. La evaluación de picos utiliza

un parámetro de medio ancho establecido para que sea menor a 40 Da para los espectrogramas procesados (detección de pico de centroide; suavizado mediante el algoritmo Savitzky-Golay usando un ancho de 7 m/z y 2 ciclos; la línea base se restó usando un algoritmo de mediana con planitud 1 y nivel de mediana 0). El control difuso utilizó el protocolo de proteínas/oligonucleótidos con un ancho medio mínimo de 1/10 veces por encima del umbral. Se recogieron hasta 40 000 disparos satisfactorios en 10 000 pasos cortos. Se implementó la terminación dinámica para finalizar la recopilación de datos cuando la relación señal/ruido máxima alcanzó un valor de 1000.

[000787] Procesamiento de espectros: Los espectros se suavizaron mediante el algoritmo Savitzky-Golay utilizando un ancho de 7 m/z y tres ciclos. Se utilizó el algoritmo de detección de pico centroide con un umbral de señal a ruido establecido en 6, un umbral de intensidad relativa del 3%, un ancho de pico de 10 m/z y una resta de la línea base mediana utilizando una planitud de 1 y un nivel mediano de 0,1. Se evaluaron y registraron la intensidad máxima y el área debajo del pico para todos los picos entre 16,0 y 19,5 kDa.

[000788] Cálculo del porcentaje de modificación: el porcentaje de modificación se calculó como la relación entre la altura del pico de la proteína modificada por un compuesto y la suma de la altura del pico de la proteína restante más la altura del pico de la proteína modificada por un compuesto. Si se observaron múltiples modificaciones, cada una se calculó como una relación entre la altura del pico para una modificación dada y la suma de las alturas de los picos para todas las especies de proteínas observadas.

[000789] Los datos informados en la Tabla 4 corresponden al tiempo de reacción de 4 h. “A” significa porcentaje de modificación de la proteína PIK3CA ≥ 75%; “B” significa 50 ≤ por ciento de modificación < 75%; “C” significa 25% ≤ por ciento de modificación < 50%; “D” significa porcentaje de modificación < 25%. En la Tabla 4, “Cmd” significa “Compuesto” y “%mod” significa “% de modificación”. Los datos para los compuestos 1 a 3 se recopilaron utilizando un objetivo de proteína de 3,33 μM y una relación proteína a compuesto de 1:7,5; los datos para los compuestos 4 a 911 se recopilaron utilizando un objetivo de proteína de 1 μM con una relación proteína a compuesto de 1:5.

Tabla 4. Modificación covalente mediante MALDI-TOF MS de compuestos seleccionados.

Comp. N.º	% mod
1	C
2	C
3	A
4	D
5	B
6	D
7	A
8	D
9	D
10	D
11	D
12	A
13	B
14	A
15	D
16	D
17	A
18	C
19	D
20	A
21	A
22	D
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A

Comp. N.º	% mod
29	D
30	B
31	D
32	A
33	A
34	A
35	A
36	D
37	A
38	A
39	A
40	A
41	A
42	B
43	A
44	D
45	A
46	A
47	A
48	B
49	A
50	D
51	A
52	A
53	A
54	A
55	B
56	D

Comp. N.º	% mod
57	A
58	D
59	A
60	A
61	D
62	A
63	D
64	A
65	A
66	D
67	A
68	A
69	A
70	A
71	A
72	A
73	D
74	A
75	A
76	A
77	A
78	C
79	D
80	D
81	D
82	D
83	B
84	B

Comp. N.º	% mod
85	A
86	A
87	D
88	A
89	D
90	B
91	A
92	A
93	A
94	B
95	D
96	B
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	A
108	B
109	A
110	B
111	A
112	A

Comp. N.º	% mod
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	D
121	D
122	D
123	A
124	A
125	A
126	D
127	A
128	A
129	D
130	A
131	A
132	A
133	A
134	D
135	A
136	A
137	A
138	D
139	A
140	C

Comp. N.º	% mod
141	A
142	A
143	C
144	C
145	D
146	A
147	A
148	B
149	A
150	D
151	A
152	A
153	A
154	D
155	A
156	A
157	D
158	D
159	D
160	A
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	A
168	B

Comp. N.º	% mod
169	D
170	A
171	A
172	A
173	D
174	D
175	A
176	A
177	D
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A
184	D
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A

Comp. N.º	% mod
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A
205	A
206	C
207	A
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A
213	A
214	A
215	A
216	A
217	A
218	A
219	A
220	D
221	A
222	D
223	A
224	D

Comp. N.º	% mod
225	D
226	A
227	D
228	A
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	A
235	C
236	A
237	A
238	A
239	A
240	A
241	A
242	A
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	A
249	A
250	A
251	A
252	A

Comp. N.º	% mod
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A

Comp. N.º	% mod
281	A
282	A
283	A
284	A
285	A
286	A
287	A
288	A
289	A
290	A
291	D
292	A
293	A
294	A
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A
300	A
301	A
302	A
303	A
304	A
305	A
306	A
307	D
308	A

Comp. N.º	% mod
309	A
310	A
311	D
312	D
313	D
314	D
315	A
316	A
317	A
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	A
324	A
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A
330	A
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A

Comp. N.º	% mod
337	A
338	A
339	A
340	A
341	A
342	A
343	A
344	A
345	A
346	A
347	A
348	A
349	A
350	A
351	A
352	D
353	A
354	D
355	A
356	A
357	A
358	A
359	A
360	A
361	A
362	A
363	A
364	A

Comp. N.º	% mod
365	A
366	A
367	A
368	A
369	A
370	A
371	C
372	A
373	A
374	A
375	A
376	A
377	A
378	A
379	A
380	A
381	A
382	A
383	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	A
389	A
390	A
391	A
392	A

Comp. N.º	% mod
393	A
394	A
395	A
396	C
397	A
398	D
399	A
400	B
401	A
402	A
403	A
404	A
405	A
406	A
407	A
408	A
409	A
410	A
411	A
412	A
413	D
414	A
415	A
416	A
417	A
418	A
419	D
420	A

Comp. N.º	% mod
421	D
422	A
423	A
424	D
425	D
426	D
427	A
428	D
429	A
430	D
431	A
432	A
433	A
434	A
435	A
436	A
437	A
438	D
439	A
440	A
441	A
442	A
443	A
444	A
445	A
446	A
447	A
448	A

Comp. N.º	% mod
449	D
450	A
451	A
452	A
453	A
454	A
455	A
456	A
457	A
458	A
459	A
460	A
461	A
462	A
463	A
464	A
465	A
466	A
467	A
468	A
469	A
470	A
471	A
472	A
473	A
474	A
475	A
476	A

Comp. N.º	% mod
477	A
478	A
479	A
480	A
481	A
482	A
483	D
484	D
485	A
486	C
487	A
488	A
489	A
490	A
491	A
492	A
493	A
494	A
495	D
496	A
497	A
498	A
499	A
500	A
501	D
502	D
503	A
504	A

Comp. N.º	% mod
505	A
506	D
507	A
508	A
509	A
510	A
511	A
512	A
513	A
514	A
515	A
516	A
517	A
518	A
519	A
520	A
521	A
522	A
523	D
524	A
525	A
526	A
527	D
528	A
529	A
530	A
531	A
532	A

Comp. N.º	% mod
533	A
534	A
535	A
536	A
537	A
538	D
539	A
540	A
541	A
542	D
543	A
544	A
545	A
546	A
547	A
548	A
549	D
550	A
551	A
552	D
553	D
554	A
555	D
556	A
557	D
558	D
559	D
560	A

Comp. N.º	% mod
561	A
562	D
563	A
564	A
565	A
566	A
567	A
568	A
569	A
570	A
571	A
572	A
573	A
574	A
575	A
576	A
577	A
578	A
579	A
580	A
581	A
582	A
583	A
584	A
585	A
586	A
587	A
588	A

Comp. N.º	% mod
589	A
590	A
591	A
592	A
593	A
594	A
595	A
596	A
597	A
598	A
599	A
600	A
601	C
602	A
603	A
604	D
605	D
606	A
607	A
608	A
609	A
610	A
611	A
612	D
613	D
614	A
615	A
616	A

Comp. N.º	% mod
617	A
618	A
619	A
620	A
621	A
622	A
623	A
624	D
625	D
626	A
627	A
628	D
629	A
630	A
631	A
632	D
633	A
634	D
635	A
636	A
637	C
638	D
639	A
640	A
641	A
642	A
643	D
644	A

Comp. N.º	% mod
645	A
646	D
647	D
648	A
649	A
650	A
651	A
652	A
653	A
654	A
655	A
656	A
657	A
658	A
659	A
660	A
661	A
662	A
663	A
664	A
665	A
666	A
667	A
668	A
669	A
670	A
671	A
672	A

Comp. N.º	% mod
673	A
674	A
675	C
676	A
677	A
678	A
679	A
680	A
681	A
682	A
683	A
684	A
685	D
686	D
687	A
688	A
689	A
690	B
691	B
692	A
693	A
694	A
695	A
696	A
697	A
698	A
699	A
700	A

Comp. N.º	% mod
701	A
702	A
703	A
704	A
705	A
706	A
707	D
708	A
709	D
710	A
711	D
712	A
713	D
714	A
715	A
716	A
717	D
718	A
719	A
720	A
721	A
722	A
723	A
724	A
725	A
726	A
727	D
728	A

Comp. N.º	% mod
729	A
730	A
731	A
732	A
733	A
734	A
735	A
736	A
737	A
738	A
739	A
740	D
741	A
742	A
743	A
744	A
745	A
746	D
747	A
748	A
749	A
750	A
751	A
752	A
753	A
754	A
755	A
756	A

Comp. N.º	% mod
757	A
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
763	A
764	A
765	A
766	A
767	A
768	A
769	A
770	A
771	A
772	A
773	A
774	A
775	C
776	A
777	A
778	A
779	A
780	A
781	A
782	A
783	A
784	A

Comp. N.º	% mod
785	D
786	A
787	A
788	A
789	D
790	A
791	A
792	A
793	A
794	A
795	D
796	D
797	A
798	C
799	A
800	D
801	A
802	A
803	A
804	A
805	A
806	A
807	D
808	A
809	D
810	D
811	A
812	A

Comp. N.º	% mod
813	A
814	A
815	A
816	A
817	A
818	A
819	A
820	A
821	A
822	A
823	A
824	A
825	A
826	A
827	A
828	A
829	A
830	A
831	A
832	A
833	A
834	A
835	A
836	A
837	A
838	A
839	A
840	D

Comp. N.º	% mod
841	A
842	A
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A
850	A
851	A
852	A
853	A
854	A
855	A
856	A
857	A
858	C
859	A
860	D
861	A
862	A
863	A
864	A
865	A
866	A
867	A
868	A

Comp. N.º	% mod
869	A
870	A
871	A
872	C
873	A
874	A
875	A
876	A
877	A
878	A
879	C
880	A
881	D
882	D
883	C
884	A
885	A
886	A
887	A
888	A
889	A
890	A
891	A
892	A
893	A
894	A
895	A
896	A

Comp. N.º	% mod
897	A
898	A
899	A
900	A
901	A
902	A
903	A
904	A
905	A
906	A
907	C
908	A
909	A
910	D
911	A
912	A
913	A
914	A
915	A
916	A
917	A
918	A
919	A
920	A
921	A
922	A
923	A
925	A

Comp. N.º	% mod
926	A
927	A
928	A
929	A
930	A
931	A
932	A
933	A
934	A
935	A
936	A
937	A
938	A
939	A
940	A
941	A
942	A
943	A
944	A
945	A
946	A
947	A
948	A
950	A
951	A
952	D

Comp. N.º	% mod
953	A
954	A
955	D
956	A
957	A
958	A
959	A
960	A
961	B
962	A
963	A
964	A
965	A
966	A
967	A
968	A
969	A
970	A
971	A
972	A
973	A
974	A
975	A
976	A
977	A
978	A

Comp. N.º	% mod
979	A
980	A
981	A
982	A
983	D
984	A
985	A
986	A
987	A
988	A
989	A
990	A
991	A
992	D
994	A
995	A
996	C
997	A
1000	A
1002	A
1003	A
1005	D
1006	A
1008	A
1009	A
1010	A

Ejemplo biológico 2: Ensayo pAKT HTRF basado en células en células BT474

[000790] El día 1, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a razón de 2,5 x 104 células/pocillo en medio de crecimiento completo (DMEM, 10 % FBS). El día 2, las células fueron tratadas con compuestos al 0,25% de DMSO. La placa fuente se creó con compuestos diluidos en medio a 5 veces la concentración del ensayo final. Los compuestos se ejecutaron en una curva de concentración de 9 puntos comenzando en 3 μM, con una dilución de 3 veces entre concentraciones. Se transfirieron 20 μL a las placas de células (el volumen final en los pocillos fue 100 μL). Las placas se recolectaron después de 4 h de incubación aspirando el medio y agregando el amortiguador de lisis suplementado 1x provisto en el kit a todos los pocillos (75 μL por pocillo). Las placas se colocaron en un agitador de placas y se incubaron a 850 rpm durante 30 min adicionales. La solución de la mezcla de anticuerpos se preparó diluyendo alícuotas de los anticuerpos d2 y Eu Cryptate 1:20 en el amortiguador de detección suministrado por el kit. Posteriormente, se mezclaron las soluciones de anticuerpos diluidas (1:1 v:v). Se añadieron 4 μL de esta solución a una placa de detección de 384 pocillos (Perkin Elmer; 6008230). Las muestras se homogeneizaron pipeteando hacia arriba y hacia abajo y luego se transfirieron (16 μL de lisados celulares) de la placa de cultivo celular de 96 pocillos a dos pocillos de la placa de detección HTRF de 384 pocillos que contenía la solución de anticuerpos. Las placas se centrifugaron (524 g durante 1 min) y se dejaron incubar entre 4 y 24 h a temperatura ambiente. La señal máxima se alcanzó después de 4 horas de incubación y se mantuvo estable durante un período de 24 horas. Por lo tanto, las lecturas podrían realizarse entre 4 y 24 h de incubación. Las placas se centrifugaron nuevamente (524 g durante 1 min) y se analizaron en el lector de placas EnVision utilizando las siguientes configuraciones: Excitación 320 nM, Ancho de banda 75 nM; Emisión 615 nM, Ancho de banda 85 nM, Ganancia 100%, Destellos 100, Retraso 60 μs.

[000791] Los valores de IC_{50} de compuestos seleccionados medidos utilizando este ensayo se proporcionan en la Tabla 5. Para los valores de IC_{50} de inhibición de pAKT que se muestran en la Tabla 5, “A” significa IC_{50} < 0,1 μM; “B” significa IC_{50} ≥ 0,1 μM y < 1 μM; y “C” significa IC_{50} ≥ 1 μM.

Tabla 5. Inhibición de pAKT IC_{50} de compuestos seleccionados en células BT474.

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
2	C
3	A
4	C
5	B
6	C
7	A
8	C
9	C
10	C
11	C
12	A
13	C
14	A
15	C
16	C
17	A
18	B
19	C
20	A
21	A
22	B
23	A
24	A
25	A
26	B
27	A
28	B
29	C

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
30	B
31	C
32	A
33	B
34	A
35	A
36	C
37	A
38	C
39	B
40	A
41	A
42	B
43	A
44	C
45	A
46	B
47	A
48	A
49	B
50	C
51	A
52	A
53	A
54	A
55	B
56	C
57	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
58	C
59	A
60	A
61	C
62	A
63	C
64	A
65	A
66	B
67	B
68	A
69	B
70	A
71	A
72	A
73	C
74	A
75	A
76	A
77	A
78	B
79	C
80	C
81	C
82	C
83	B
84	B
85	B

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
86	A
87	C
88	A
89	C
90	B
91	A
92	A
93	A
94	B
95	B
96	B
97	A
98	A
99	A
100	A
101	A
102	A
103	A
104	A
105	A
106	A
107	B
108	A
109	A
110	B
111	A
112	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
113	A
114	A
115	A
116	A
117	A
118	A
119	A
120	C
121	C
122	C
123	A
124	A
125	A
126	C
127	A
128	A
129	C
130	A
131	A
132	A
133	A
134	B
135	A
136	B
137	A
138	C
139	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
140	B
141	A
142	A
143	C
144	B
145	B
146	A
147	A
148	B
149	B
150	B
151	A
152	A
153	A
154	C
311	C
363	A
364	A
365	B
366	B
367	B
368	A
369	A
370	B
371	B
372	B

Ejemplo biológico 3: Ensayo pAKT HTRF basado en células en células SKUT-1

[000792] El día 1, las células se sembraron en placas de 96 pocillos a razón de 2 x 104 células/pocillo en medio de crecimiento completo (DMEM, 10 % FBS). El día 2, las células fueron tratadas con compuestos al 0,25% de DMSO. La placa fuente se creó con compuestos diluidos en medio a 5 veces la concentración del ensayo final. Los compuestos se ejecutaron en una curva de concentración de 9 puntos comenzando en 1 µM, con una dilución de medio logaritmo entre concentraciones. Se transfirieron 20 µL a las placas de células (el volumen final en los pocillos fue 100 µL). Las placas se recolectaron después de 4 h de incubación aspirando el medio y agregando el amortiguador de lisis suplementado 1x provisto en el kit a todos los pocillos (50 µL por pocillo). Las placas se colocaron en un agitador de placas y se incubaron a 850 rpm durante 30 min adicionales. La solución de la mezcla de anticuerpos se preparó diluyendo alícuotas de los anticuerpos d2 y Eu Cryptate 1:20 en el amortiguador de detección suministrado por el kit. Posteriormente, se mezclaron las soluciones de anticuerpos diluidas (1:1 v:v). Se añadieron 4 µL de esta solución a una placa de detección de 384 pocillos (Perkin Elmer; 6008230). Las muestras se homogeneizaron pipeteando hacia arriba y hacia abajo y luego se transfirieron (16 µL de lisados celulares) de la placa de cultivo celular de 96 pocillos a dos pocillos de la placa de detección HTRF de 384 pocillos que contenía la solución de anticuerpos. Las placas se centrifugaron (524 g durante 1 min) y se dejaron incubar entre 4 y 24 h a temperatura ambiente. La señal máxima se alcanza después de 4 horas de incubación y se mantiene estable durante un período de 24 horas. Por lo tanto, las lecturas pueden realizarse entre 4 y 24 h de incubación. Las placas se centrifugaron nuevamente (524 g durante 1 min) y se analizaron en el lector de placas EnVision utilizando las siguientes configuraciones: Excitación 320 nM, Ancho de banda 75 nM; Emisión 615 nM, Ancho de banda 85 nM, Ganancia 100%, Destellos 100, Retraso 60 µs.

[000793] Los valores de IC_{50} de compuestos seleccionados medidos utilizando este ensayo se proporcionan en la Tabla 6. Para los valores de IC_{50} de inhibición de pAKT que se muestran en la Tabla 6, “A” significa IC_{50} < 0,1 µM; “B” significa IC_{50} ≥ 0,1 µM y < 1 µM; y “C” significa IC_{50} ≥ 1 µM.

Tabla 6. Inhibición de pAKT IC_{50} de compuestos seleccionados en células SKUT-1.

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
155	A
156	A
157	C
158	C
159	C
160	C
161	A
162	A
163	A
164	A
165	A
166	A
167	C
168	B
169	B
170	B
171	A
172	A
173	B
174	B
175	C
176	A
177	B
178	A
179	A
180	A
181	A
182	A
183	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	A
195	A
196	A
197	A
198	A
199	A
200	A
201	A
202	A
203	A
204	A
205	A
206	B
207	A
208	A
209	A
210	A
211	A
212	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
213	A
214	A
215	A
216	A
217	A
218	A
219	B
220	B
221	C
222	C
223	A
224	C
225	C
226	A
227	C
228	A
229	A
230	A
231	A
232	A
233	A
234	C
235	C
236	A
237	A
238	B
239	A
240	A
241	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
242	C
243	A
244	A
245	A
246	A
247	A
248	C
249	A
250	A
251	A
252	A
253	A
254	A
255	A
256	A
257	A
258	A
259	A
260	A
261	A
262	A
263	A
264	A
265	A
266	A
267	A
268	A
269	A
270	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
271	A
272	A
273	A
274	A
275	A
276	A
277	A
278	A
279	A
280	A
281	A
282	A
283	A
284	C
285	A
286	A
287	A
288	C
289	A
290	A
291	B
292	A
293	A
294	A
295	A
296	A
297	A
298	A
299	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
300	A
301	A
302	A
303	A
304	A
305	A
306	A
307	C
308	A
309	A
310	A
312	C
313	C
314	C
315	A
316	A
317	A
318	A
319	A
320	A
321	A
322	A
323	A
324	A
325	A
326	A
327	A
328	A
329	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
330	A
331	A
332	A
333	A
334	A
335	A
336	A
337	A
338	A
339	A
340	A
341	A
342	A
343	A
344	A
345	A
346	A
347	C
348	C
349	A
350	A
351	A
352	C
353	A
354	B
355	A
356	B
357	A
358	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
359	C
360	A
361	A
362	C
373	A
374	A
375	C
376	A
377	A
378	A
379	A
380	A
381	A
382	C
383	A
384	A
385	A
386	A
387	A
388	B
389	C
390	A
391	A
392	A
393	A
394	A
395	A
396	A
397	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
398	A
399	A
400	A
401	A
402	A
403	B
404	A
405	B
406	C
407	A
408	A
409	A
410	A
411	A
412	A
413	C
414	A
415	A
416	A
417	C
418	A
419	B
420	A
421	A
422	A
423	A
424	C
425	C
426	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
427	A
428	B
429	C
430	C
431	A
432	A
433	A
434	A
435	B
436	A
437	A
438	C
439	A
440	A
441	A
442	A
443	A
444	C
445	C
446	C
447	A
448	A
449	C
450	A
451	A
452	A
453	A
454	A
455	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
456	A
457	A
458	A
459	A
460	A
461	A
462	A
463	A
464	A
465	A
466	A
467	A
468	A
469	A
470	A
471	A
472	A
473	A
474	A
475	A
476	A
477	A
478	A
479	A
480	A
481	A
482	A
483	B
484	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
485	A
486	A
487	A
488	A
489	A
490	A
491	A
492	A
493	A
494	A
495	B
496	A
497	A
498	A
499	A
500	A
501	B
502	A
503	A
504	A
505	A
506	B
507	A
508	A
509	A
510	A
511	A
512	A
513	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
514	A
515	A
516	A
517	A
518	A
519	A
520	A
521	A
522	A
523	C
524	A
525	A
526	A
527	A
528	A
529	A
530	A
531	A
532	A
533	A
534	A
535	A
536	A
537	A
538	A
539	A
540	A
541	C
542	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
543	A
544	A
545	A
546	A
547	A
548	B
549	C
550	A
551	A
552	B
553	B
554	B
555	C
556	A
557	B
558	C
559	B
560	A
561	A
562	A
563	A
564	A
565	C
566	A
567	A
568	A
569	A
570	A
571	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
572	A
573	A
574	A
575	A
576	A
577	B
578	A
579	A
580	A
581	A
582	C
583	C
584	A
585	A
586	A
587	A
588	A
589	A
590	A
591	A
592	B
593	A
594	A
595	A
596	A
597	A
598	A
599	A
600	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
601	A
602	A
603	A
604	A
605	A
606	A
607	A
608	C
609	A
610	B
611	A
612	B
613	B
614	A
615	A
616	A
617	A
618	C
619	A
620	A
621	A
622	A
623	A
624	B
625	B
626	A
627	A
628	C
629	C

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
630	A
631	A
632	C
633	A
634	B
635	A
636	A
637	A
638	C
639	A
640	A
641	A
642	A
643	C
644	A
645	A
646	B
647	B
648	A
649	A
650	A
651	A
652	A
653	A
654	A
655	A
656	A
657	A
658	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
659	A
660	A
661	A
662	A
663	A
664	A
665	A
666	A
667	A
668	A
669	A
670	A
671	A
672	A
673	A
674	A
675	B
676	A
677	C
678	A
679	A
680	A
681	A
682	A
683	A
684	A
685	B
686	B
687	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
688	A
689	A
690	A
691	A
692	A
693	A
694	A
695	A
696	A
697	A
698	A
699	A
700	A
701	A
702	A
703	A
704	A
705	A
706	A
707	C
708	A
709	A
710	A
711	B
712	A
713	B
714	A
715	A
716	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
717	B
718	A
719	A
720	A
721	A
722	A
723	A
724	A
725	A
726	A
727	B
728	A
729	A
730	A
731	A
732	A
733	A
734	A
735	A
736	A
737	A
738	A
739	A
740	A
741	A
742	A
743	A
744	A
745	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
746	A
747	A
748	A
749	A
750	A
751	A
752	A
753	A
754	A
755	A
756	A
757	A
758	A
759	A
760	A
761	A
762	A
763	A
764	A
765	A
766	A
767	A
768	A
769	A
770	A
771	A
772	A
773	A
774	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
775	A
776	A
777	A
778	A
779	A
780	A
781	A
782	A
783	A
784	A
785	A
786	A
787	A
788	A
789	C
790	A
791	A
792	A
793	A
794	A
795	A
796	A
797	A
798	A
799	A
800	B
801	A
802	A
803	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
804	A
805	A
806	A
807	A
808	A
809	A
810	A
811	B
812	A
813	A
814	A
815	A
816	A
817	A
818	A
819	A
820	A
821	A
822	A
823	A
824	A
825	A
826	C
827	C
828	A
829	A
830	A
831	C
832	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
833	A
834	A
835	A
836	A
837	A
838	A
839	A
840	C
841	A
842	A
843	A
844	A
845	A
846	A
847	A
848	A
849	A
850	A
851	A
852	A
853	A
854	A
855	A
856	A
857	A
858	A
859	A
860	A
861	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
862	A
863	A
864	A
865	A
866	A
867	A
868	A
869	A
870	A
871	A
872	C
873	A
874	A
875	A
876	A
877	A
878	A
879	C
880	A
881	C
882	C
883	C
884	A
885	A
886	A
887	A
888	A
889	A
890	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
891	A
892	A
893	A
894	A
895	A
896	A
897	A
898	A
899	A
900	A
901	A
902	A
903	A
904	A
905	A
906	B
907	C
908	A
909	A
910	A
911	A
912	A
913	A
914	A
915	A
916	A
917	A
918	A
919	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
920	A
921	A
922	A
923	A
925	A
926	A
927	A
928	A
929	A
930	A
931	A
932	A
933	C
934	A
935	A
936	A
937	A
938	A
939	A
940	A
941	A
942	A
943	A
944	A
945	A
946	A
947	A
948	A
950	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
951	A
952	D
953	A
954	A
955	D
956	A
957	A
958	A
959	A
960	A
961	B
962	A
963	A
964	A
965	A
966	A
967	A
968	A
969	A
970	A

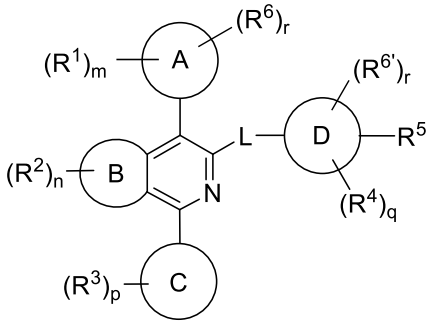
Comp. N.º	pAKT IC_{50}
971	A
972	A
973	A
974	A
975	A
976	A
977	A
978	A
979	A
980	A
981	A
982	A
983	C
984	A
985	A
986	A
987	A
988	A
989	C
990	A

Comp. N.º	pAKT IC_{50}
991	C
992	C
993	C
994	C
995	A
996	C
997	A
998	B
999	B
1000	C
1001	A
1002	A
1003	A
1004	B
1005	C
1006	A
1007	B
1008	C
1009	A
1010	A

[000794] Aunque hemos descrito varias modalidades de la presente invención, será evidente que nuestros ejemplos básicos pueden alterarse para proporcionar otras modalidades que utilizan los compuestos y métodos de la presente invención. Por lo tanto, se apreciará que el alcance de esta invención debe definirse por las reivindicaciones adjuntas en lugar de por las modalidades específicas que se han representado a modo de ejemplo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I":



I"

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable), éster, tautómero, profármaco, forma zwitteriónica o estereoisómero del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo, piridina o un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros; y fenilo;

El anillo C se selecciona entre fenilo; anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo D está ausente o se selecciona entre fenilo; anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno,

oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros; anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

L es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-;

y cuando el anillo D está ausente, entonces L está ausente;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido, cicloalquilo, –CN, –C(O)OR, $–C(O)NR_2$, $–CH_2NR_2$, $–N(R^7)_2$, $-N=S(R^7)_2$, $–SR^7$, –(alquileno C_{1-4})OR y $–OR^7$, en donde un átomo de azufre en R^1 puede estar oxidado;

cada R^7 se selecciona independientemente entre hidrógeno, alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, –(alquileno C_{1-4})OR, –(alquileno C_{1-4})NR_2, anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido, anillo heteroarílico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

o dos grupos R^7, junto con el átomo o átomos a los que están unidos, forman un anillo heterocíclico de 4 a 6 miembros que tiene entre 0 y 1 heteroátomo adicional seleccionado independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y -OR;

cada R^3 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno, -CN, -OR, -C(O)R, $-C(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xC(O)OR$, $-(CH_2)_xC(O)N(R)_2$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R$, $-(CH_2)_xCy$, $-O(CH_2)_xCy$, -C(O)Cy, anillo carbocíclico opcionalmente sustituido y anillo alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 está ausente, opcionalmente sustituido, alifático C_{1-6}, $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$, o -CN;

R^9 es alquilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquiniloC_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{4-8} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-;

m es 0, 1, 2 o 3;

n es 0, 1 o 2;

p es 0, 1, 2 o 3;

q es 0, 1 o 2;

r es 0 o 1;

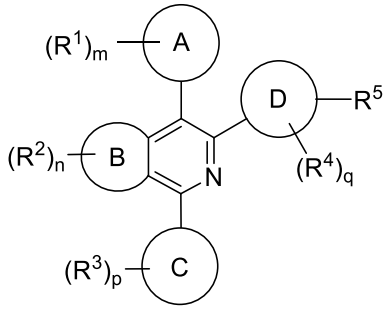
cada x es independientemente 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada Cy se selecciona independientemente de fenilo, heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cada Cy está sustituido con 0-3 instancias de R^8; y

cada R^8 se selecciona independientemente entre oxo, halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

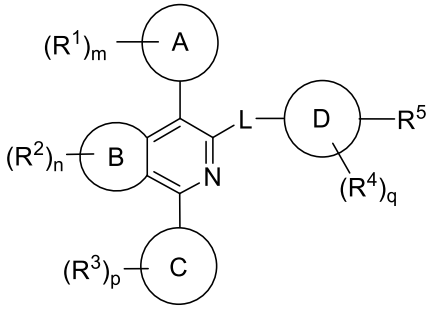
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula IC':



IC'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula ID':

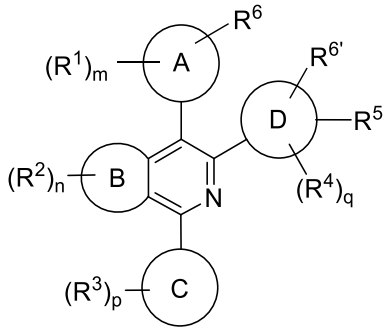


ID'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

L es una cadena de hidrocarburo C_{1-6} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es de fórmula IE':



IE'

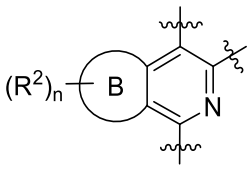
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

5. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo carbocíclico de 5 miembros.

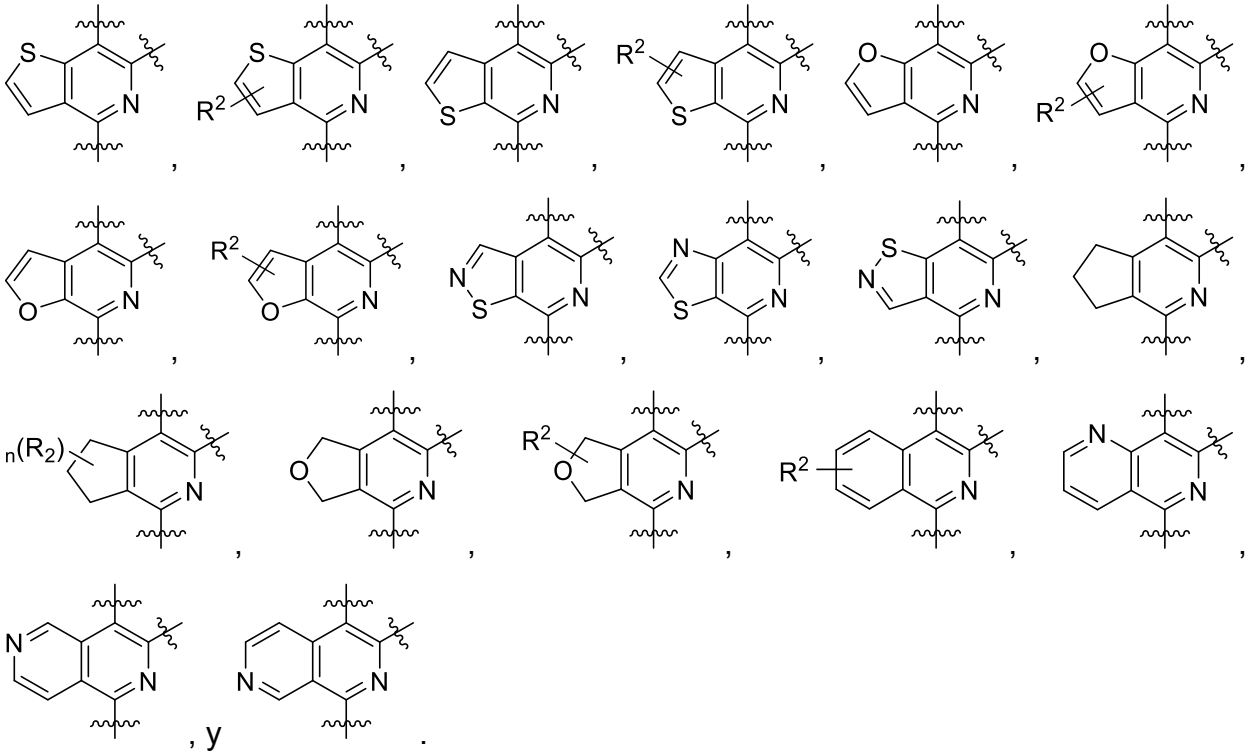
6. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

7. El compuesto de la reivindicación 5, en donde el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 miembros.

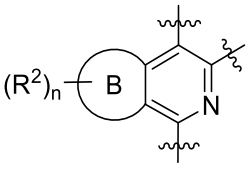
8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en donde un resto

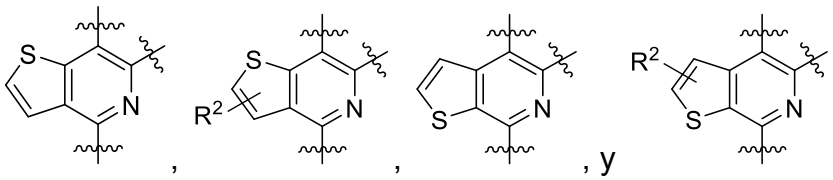


se selecciona entre:

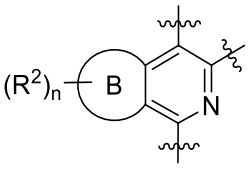


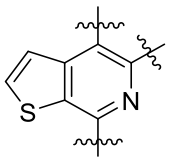
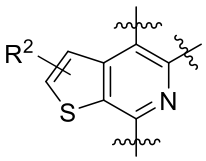
, y .

9. El compuesto de reivindicación 8, en donde un resto  se selecciona entre:

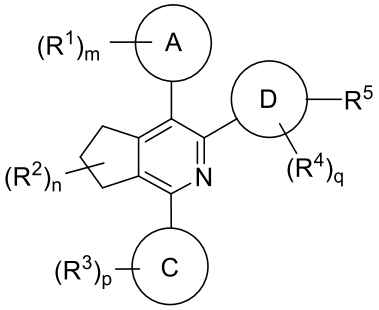


, y .

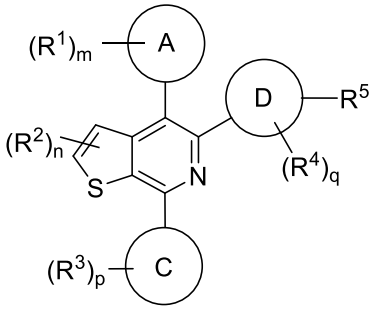
10. El compuesto de reivindicación 9, en donde un resto  se selecciona

entre:  y  .

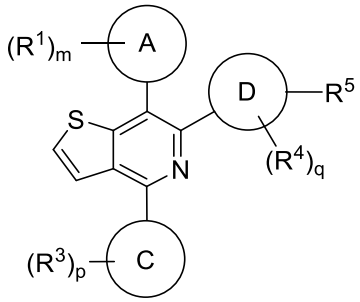
11. El compuesto de la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-a, IC3'-b, IC3'-c, IC3'-d, IC3'-e, IC3'-f, IC3'-g, IC3'-h, IC3'-i, IC3'-j, IC3'-k, IC3'-l o IC3'-m:



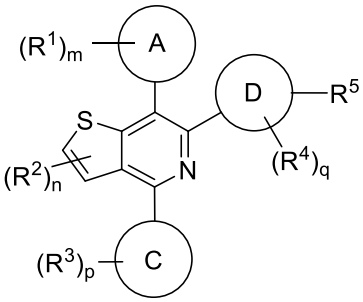
IC3'-a



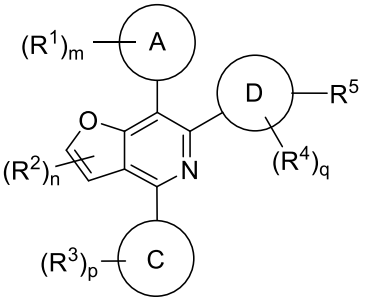
IC3'-b



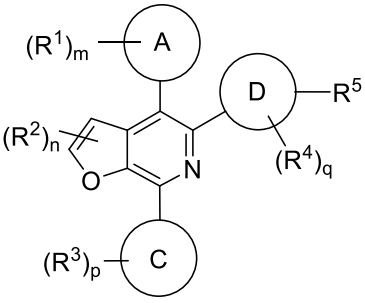
IC3'-c



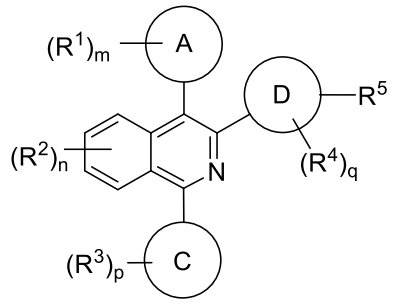
IC3'-d



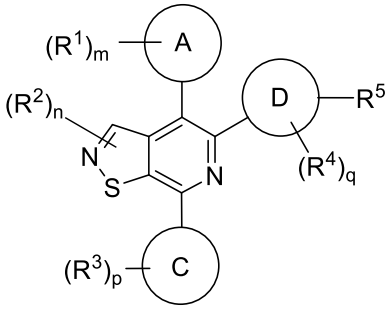
IC3'-e



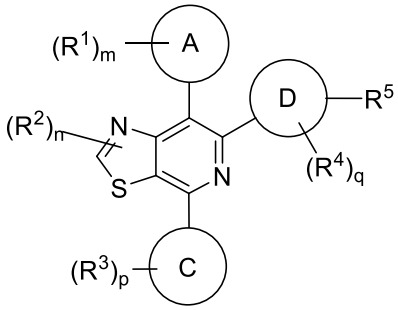
IC3'-f



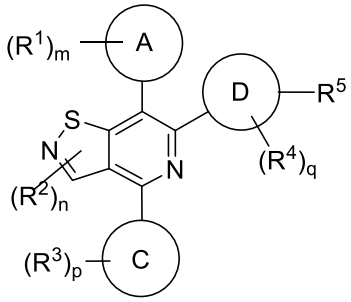
IC3'-g



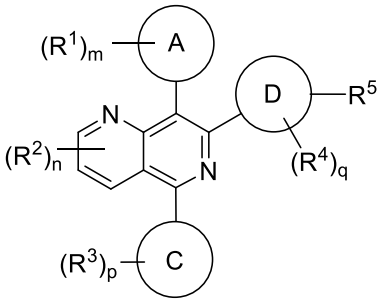
IC3'-h



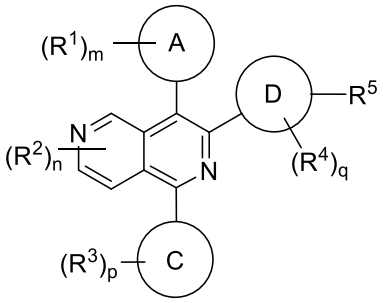
IC3'-i



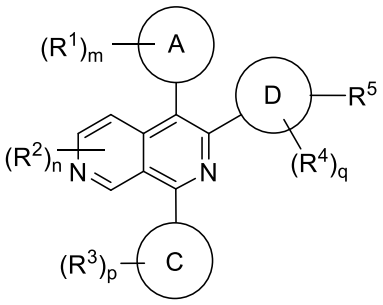
IC3'-j



IC3'-k



IC3'-l



IC3'-m

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

12. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-a, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, opcionalmente

en el que el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P1.

13. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-b, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, opcionalmente en el que el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P2.

14. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-c o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

15. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-d, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, opcionalmente en el que el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P3.

16. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-e, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, opcionalmente en el que el compuesto no es un compuesto seleccionado de la Tabla P4.

17. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-f o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

18. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-g o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

19. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-h o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

20. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-i o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

21. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-j o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

22. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-k o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

23. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-l o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

24. El compuesto de la reivindicación 11, en donde el compuesto es de Fórmula IC3'-m o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este.

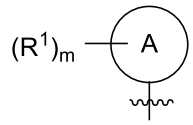
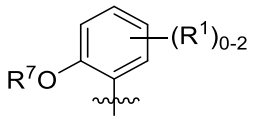
25. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6}.

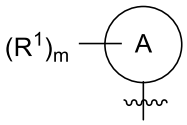
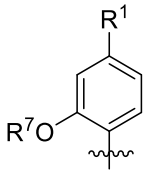
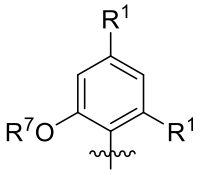
26. El compuesto de la reivindicación 25, en donde cada R^2 es F.

27. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-26, en donde n es 1.

28. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-27, en donde al menos un R^1 es $–OR^7$.

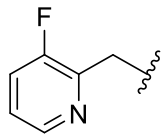
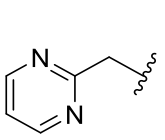
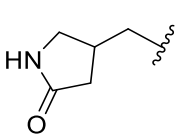
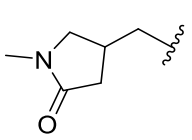
29. El compuesto de la reivindicación 28, en donde un R^1 es $–OR^7$ y cualquier otro grupo R^1 es halógeno.

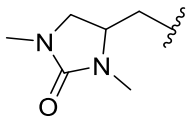
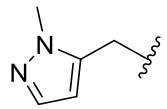
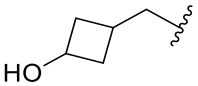
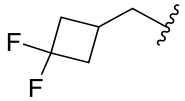
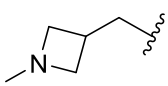
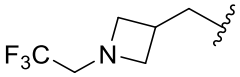
30. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-29, en donde un resto  es  .

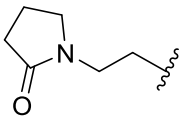
31. El compuesto de la reivindicación 30, en donde un resto  es  o  .

32. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y –(alquileno C_{1-4})OR.

33. El compuesto de cualquiera de las 1-31, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y alifático C_{1-6} sustituido con un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros.

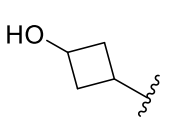
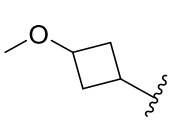
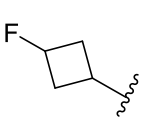
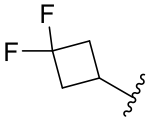
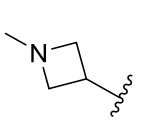
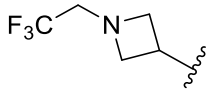
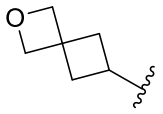
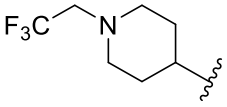
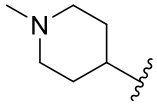
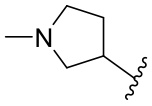
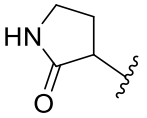
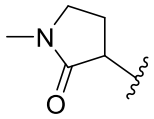
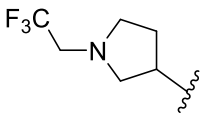
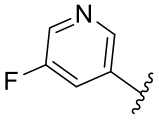
34. El compuesto de la reivindicación 33, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre  ,  ,  ,  ,

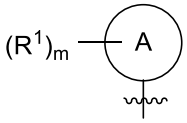
 ,  ,  ,  ,  , 

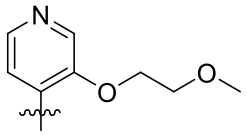
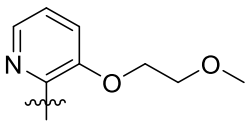
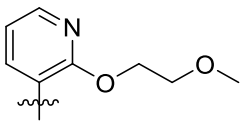
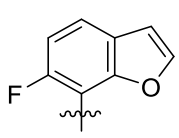
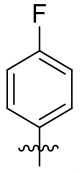
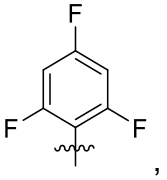
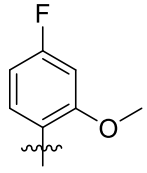
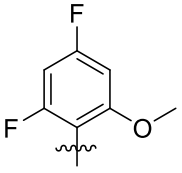
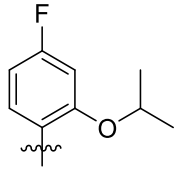
y  .

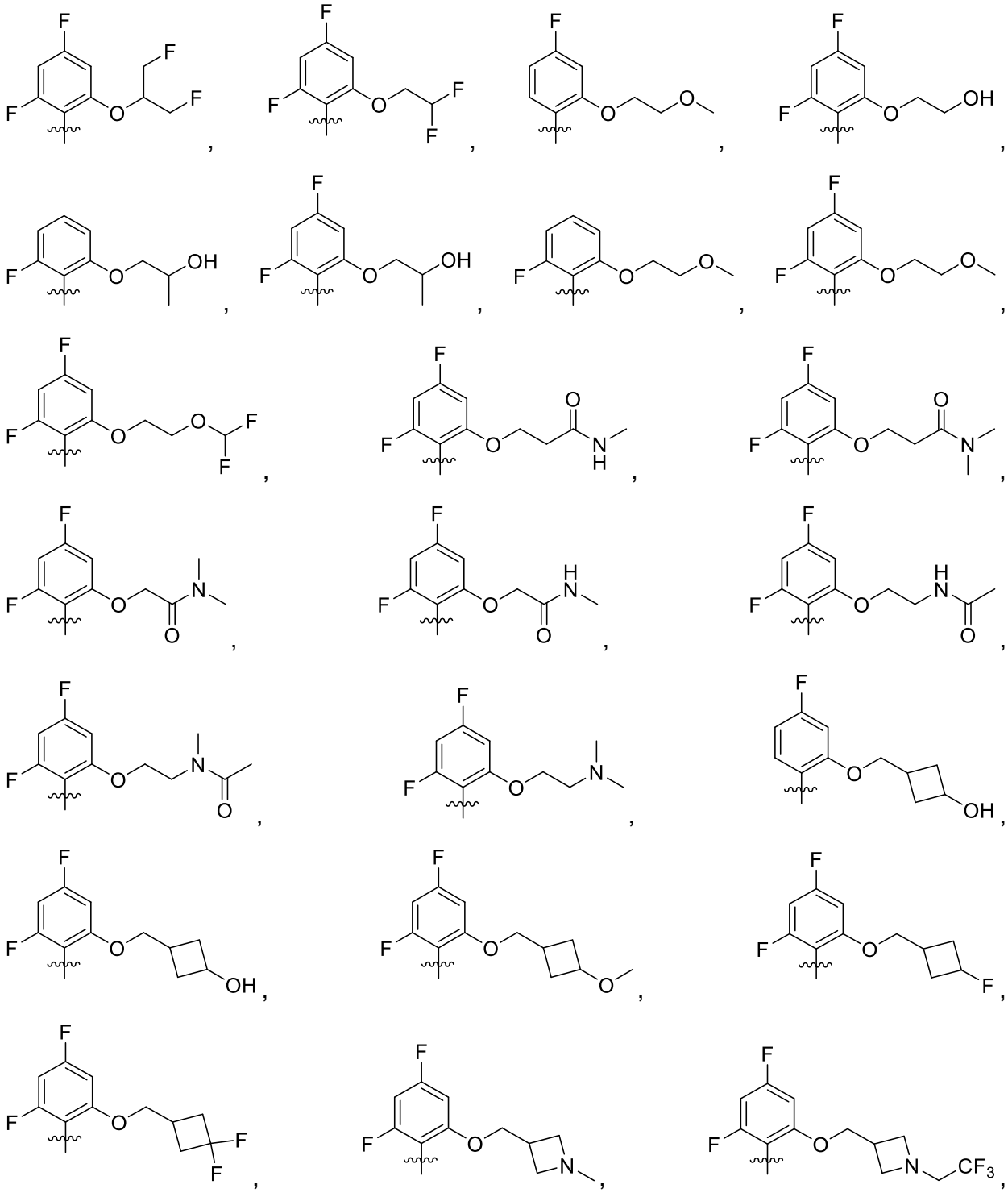
35. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde cada R^7 es independientemente se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

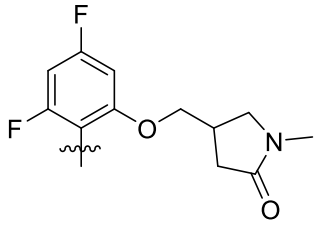
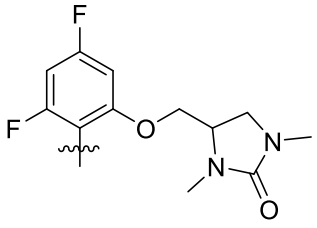
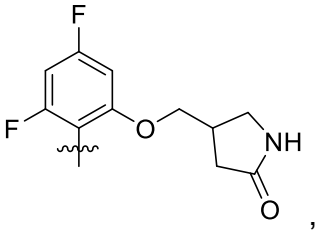
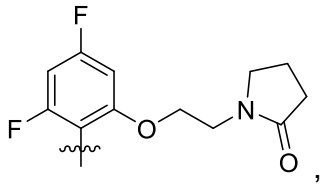
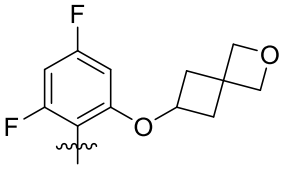
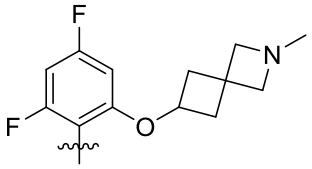
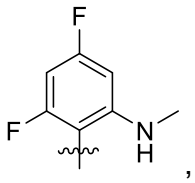
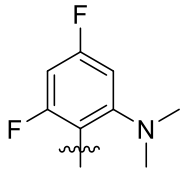
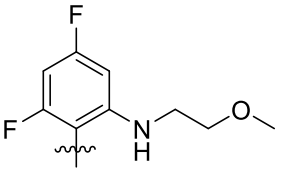
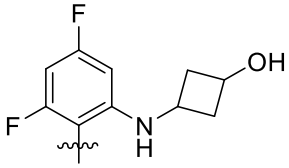
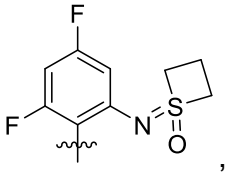
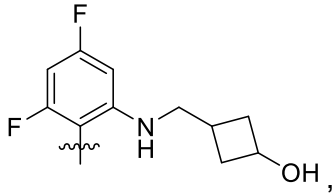
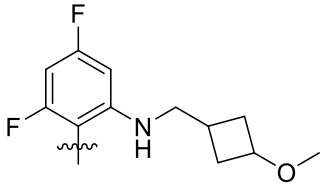
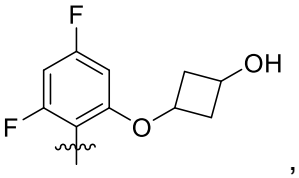
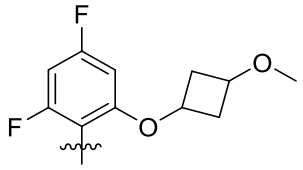
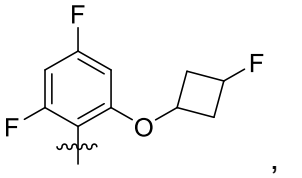
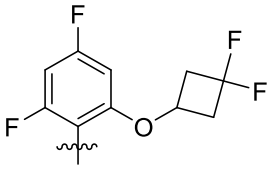
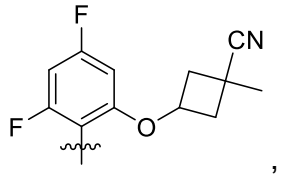
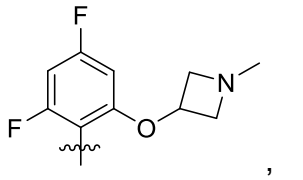
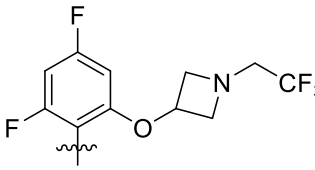
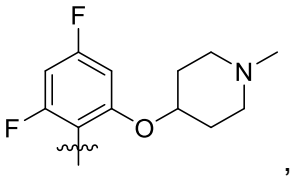
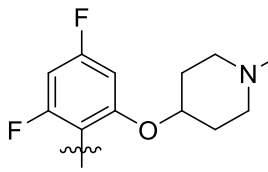
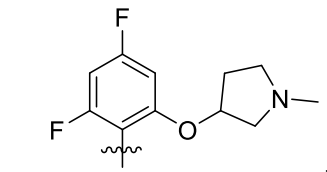
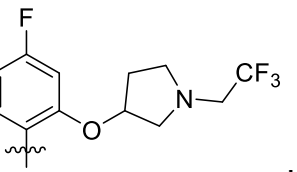
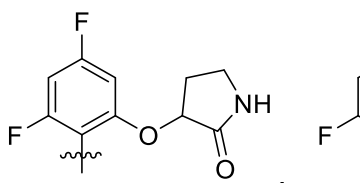
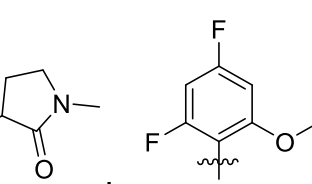
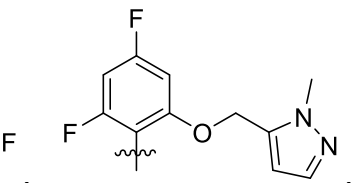
36. El compuesto de la reivindicación 35, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre pirrolidinilo y piperidinilo opcionalmente sustituidos.

37. El compuesto de la reivindicación 35, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .



38. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde un resto se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



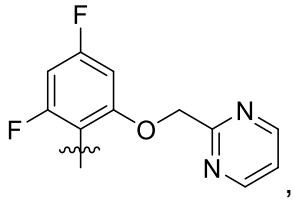
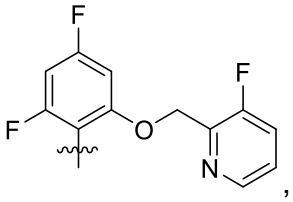
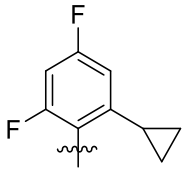
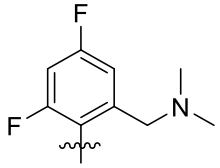
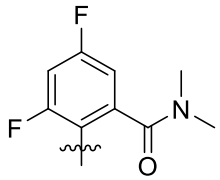
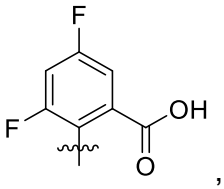
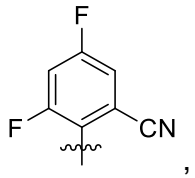
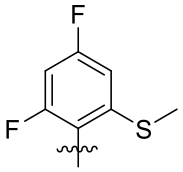
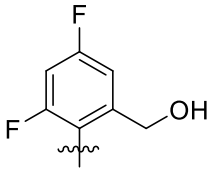
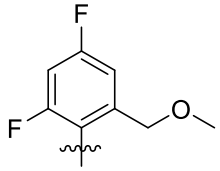

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

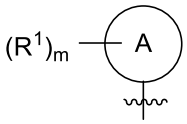
,

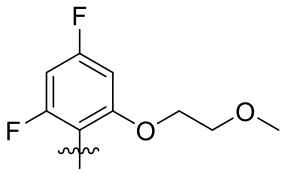
,

,

,


,

,

,

,

,

,

,

,

, y

.



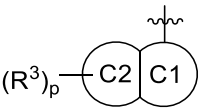
39. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-31, en donde un resto es  .

40. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-37, en donde m es 2 o 3.

41. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el anillo C se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

42. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el Anillo C se selecciona entre anillo arílico bicíclico de 9 a 10 miembros; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y anillo heterocíclico policíclico de 12 a 13 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

43. El compuesto de la reivindicación 42, en donde el Anillo C se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

44. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-40, en donde el anillo C sustituido con grupos p R^3 es 

, en donde:

el anillo C1 está fusionado al anillo C2;

El anillo C1 se selecciona de fenilo; anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y

El anillo C2 se selecciona de fenilo; anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

45. El compuesto de la reivindicación 44, en donde el Anillo C1 es un fenilo, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

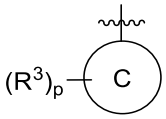
46. El compuesto de la reivindicación 44, en donde el Anillo C1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, o un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos

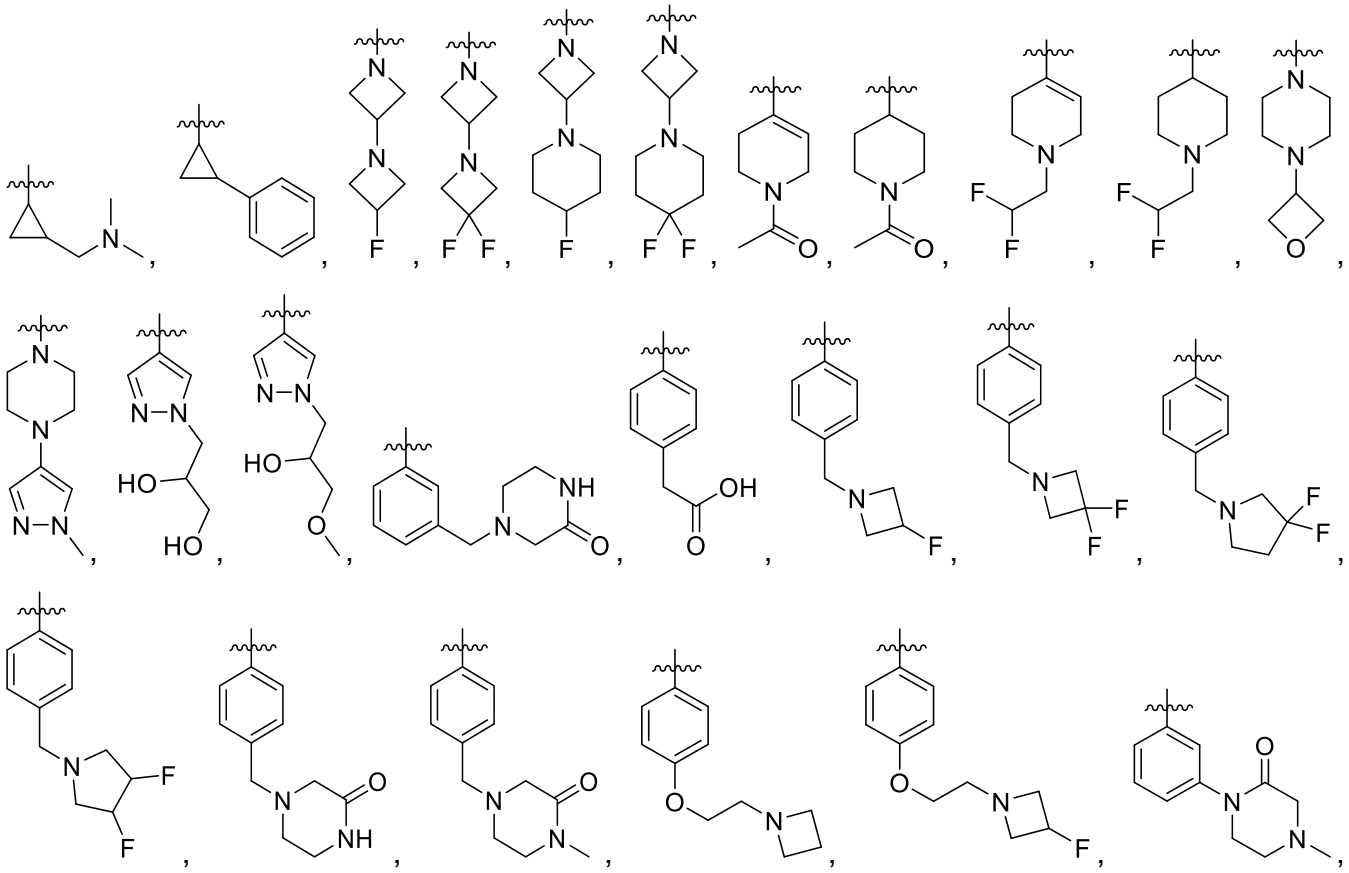
seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

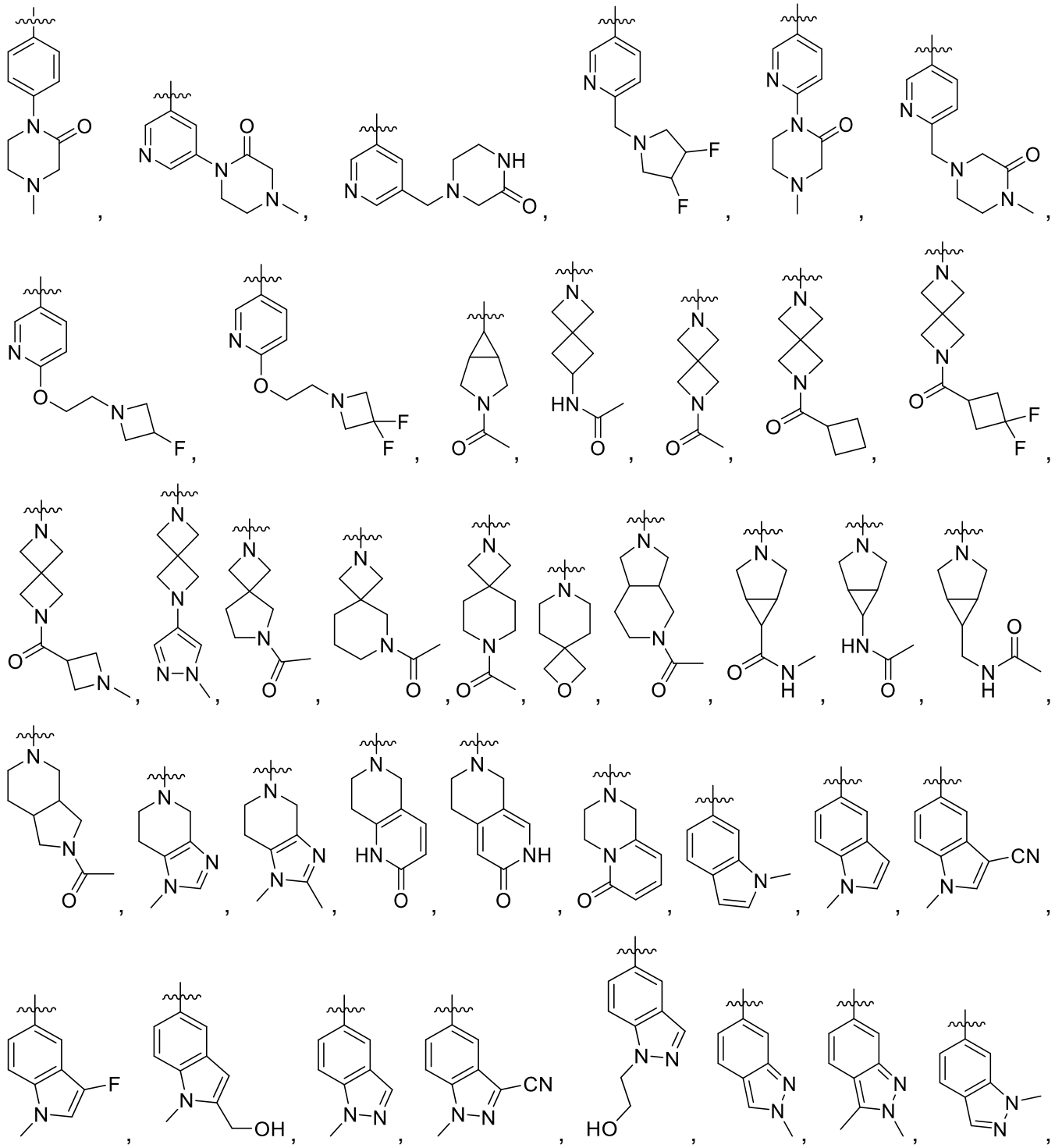
47. El compuesto de la reivindicación 44, en donde el Anillo C1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo C2 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros o anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

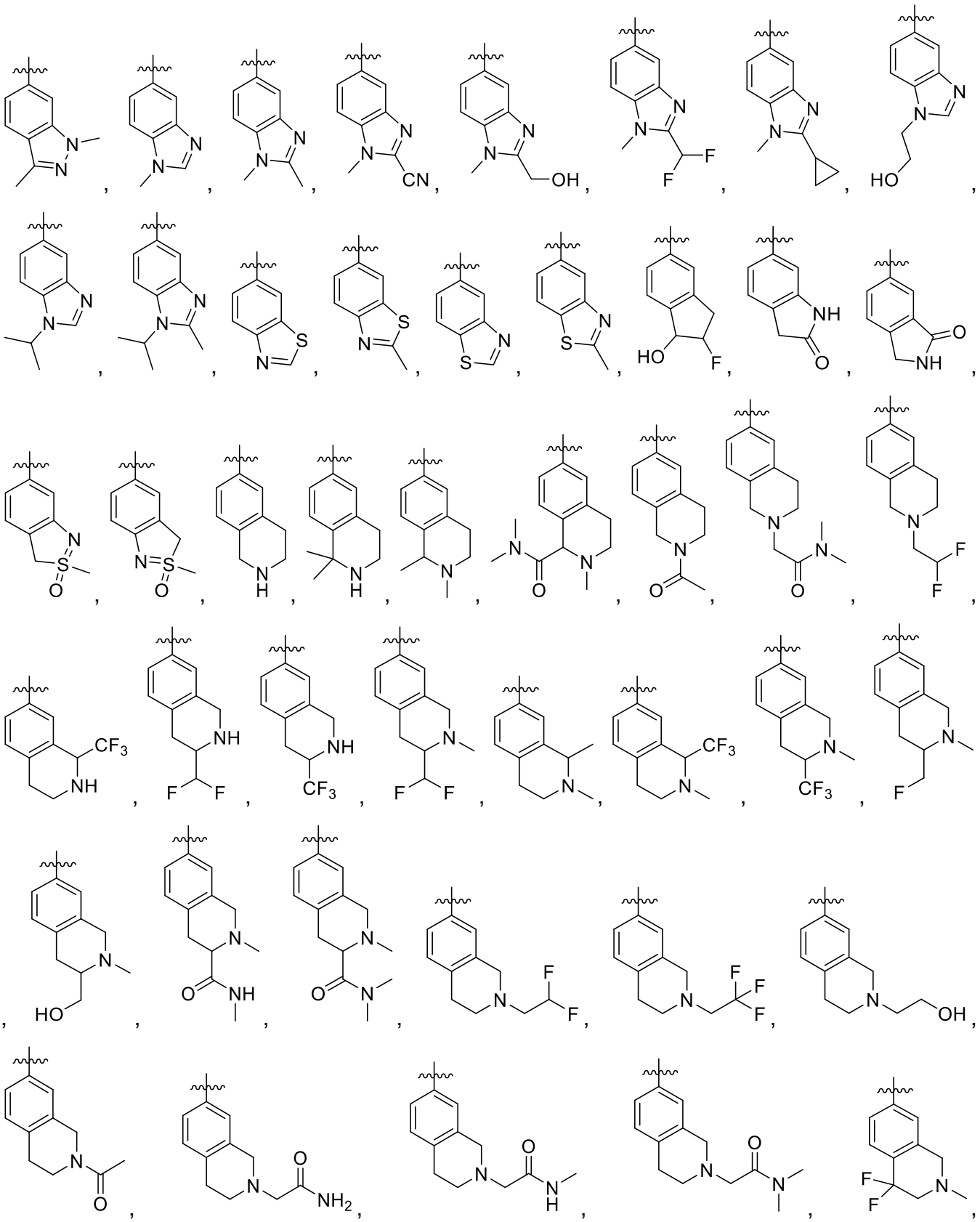
48. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-47, en donde cada R^3 se selecciona independientemente entre halógeno, -C(O)N$(R)_2$ y alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido.

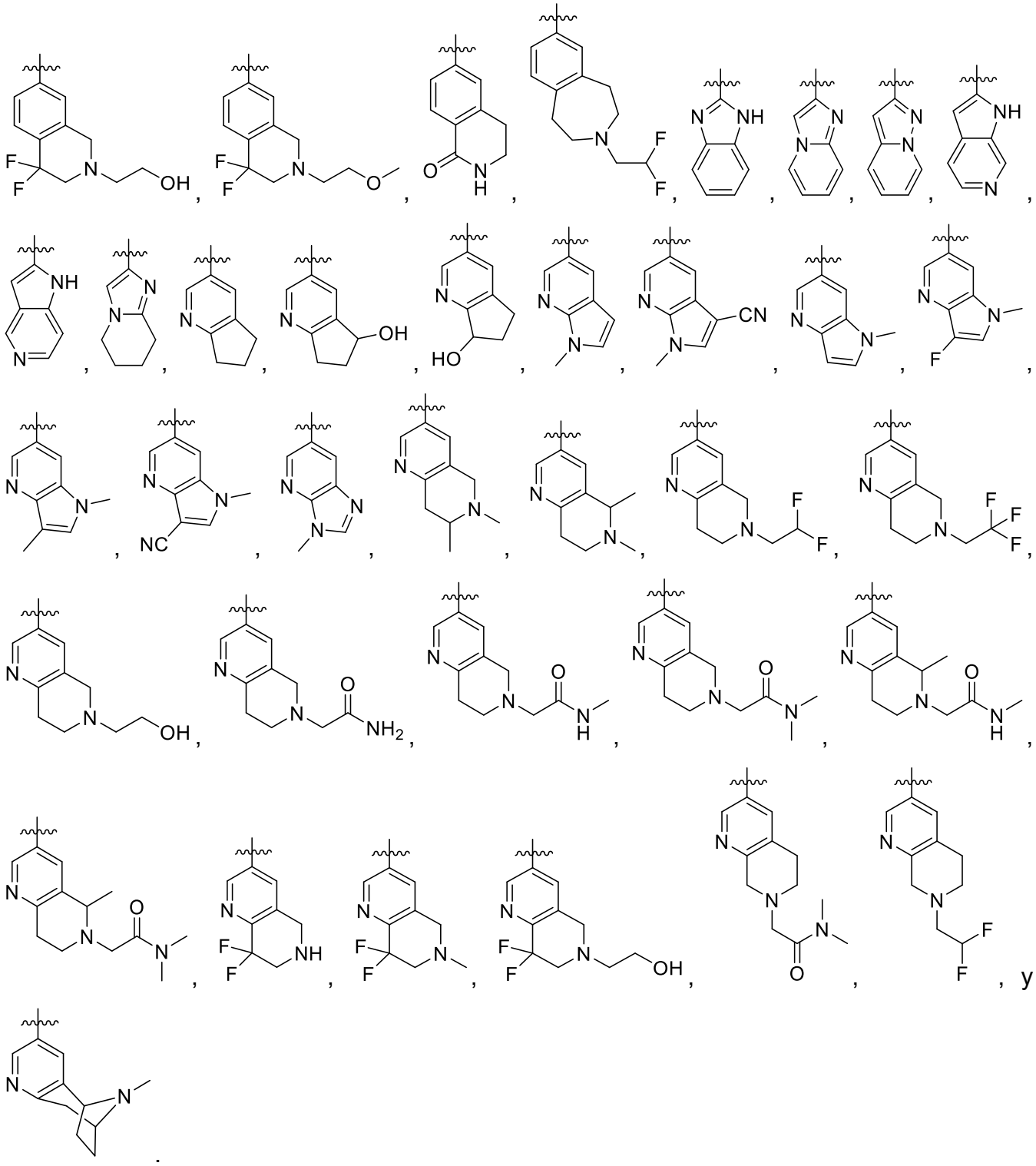
49. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-48, en donde p es 1, 2 o 3.

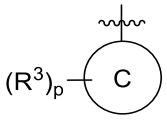
50. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-49, en donde un resto  se selecciona entre:

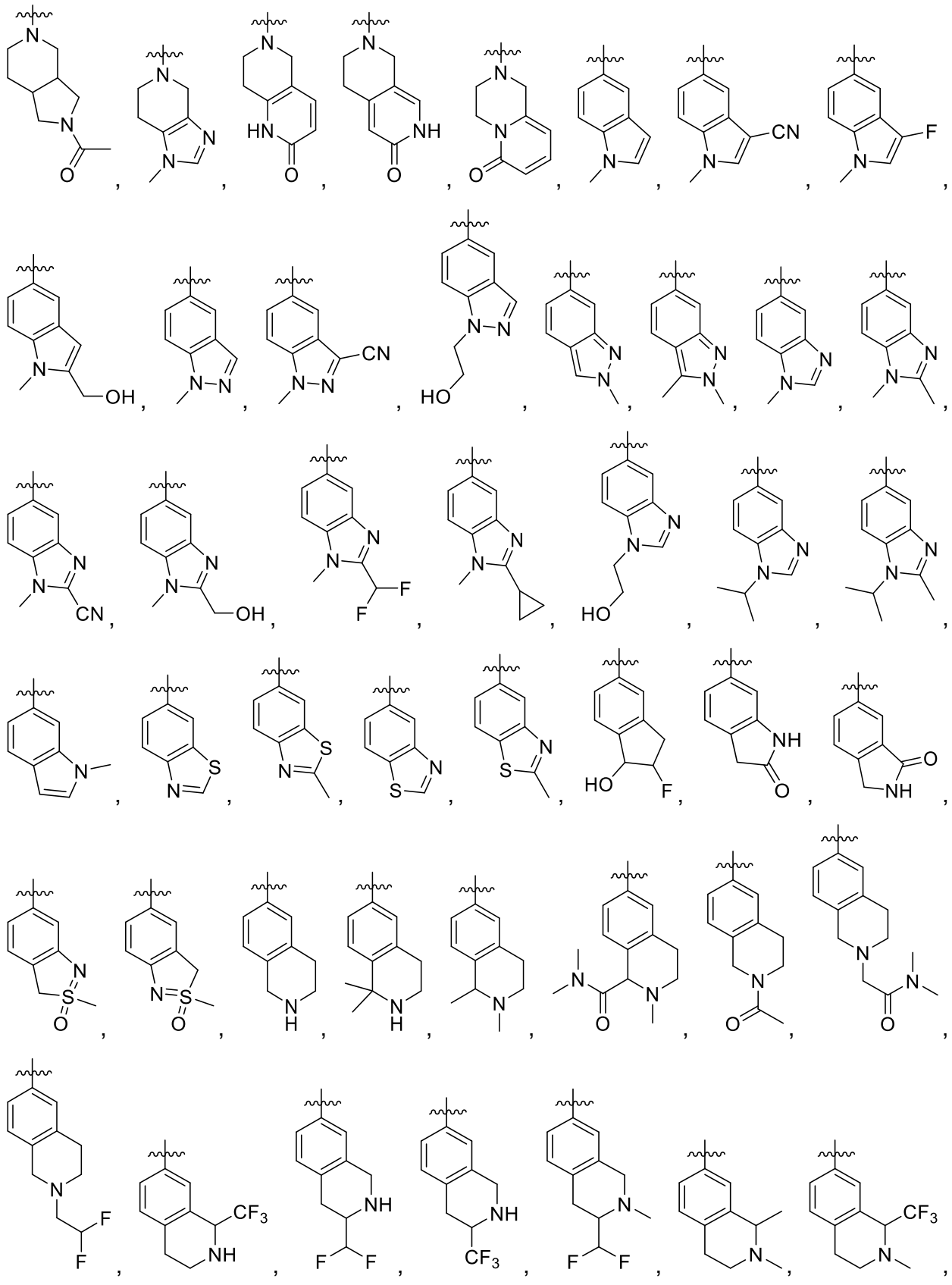


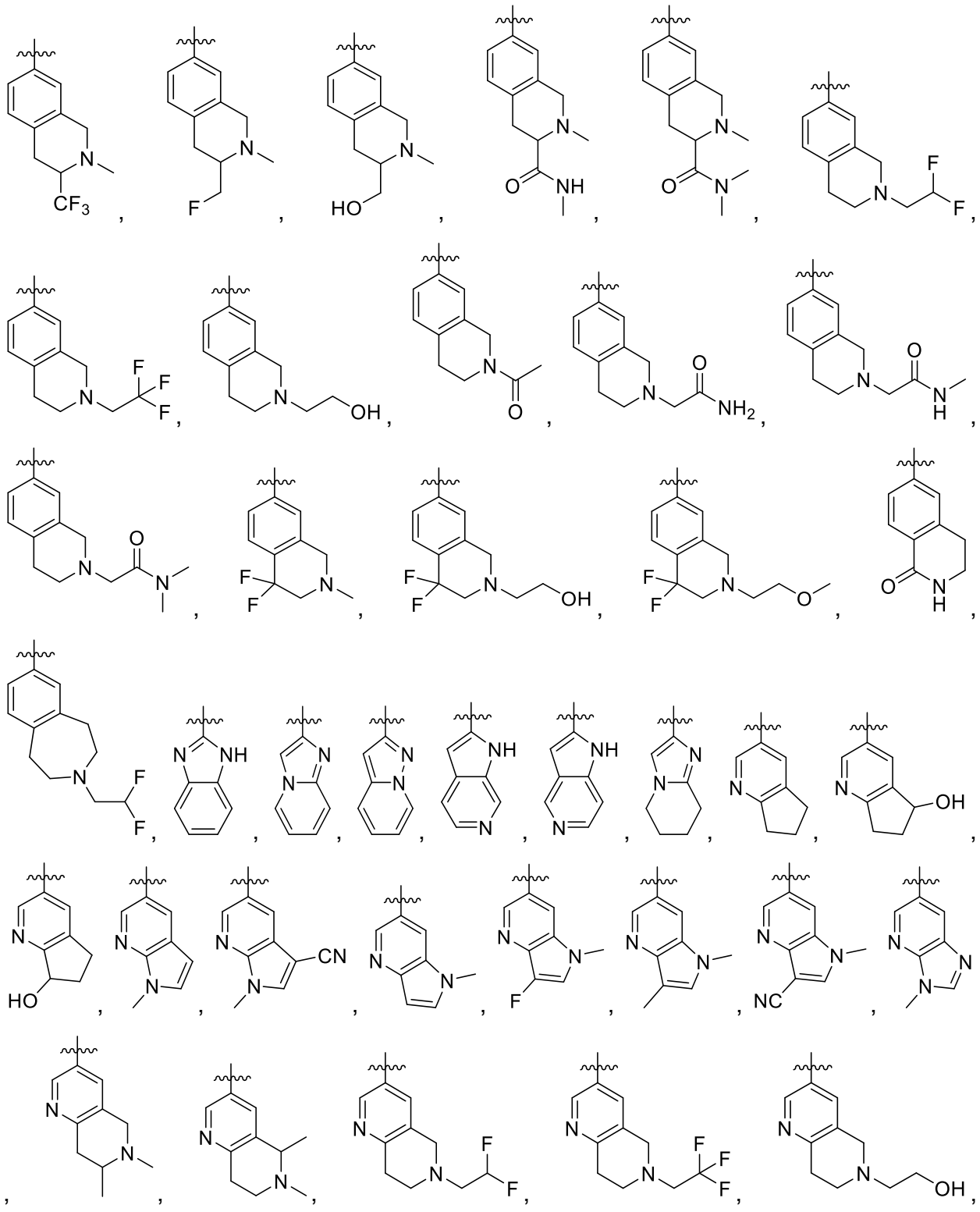


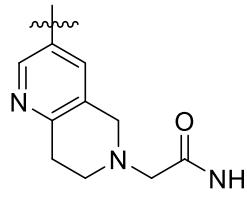
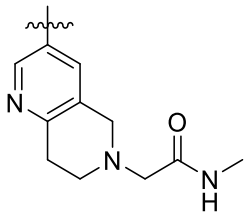
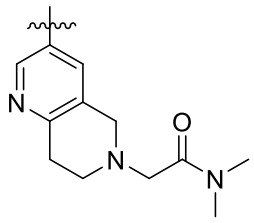
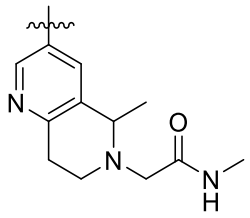
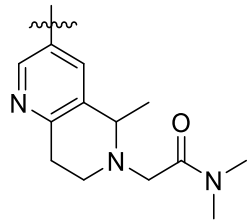
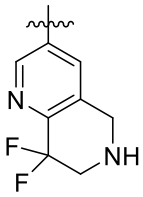
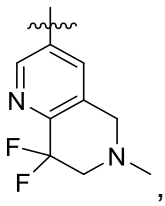
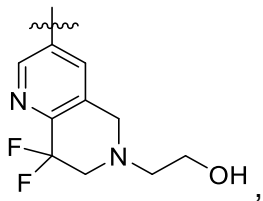
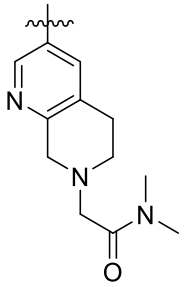
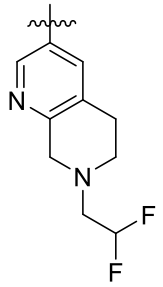
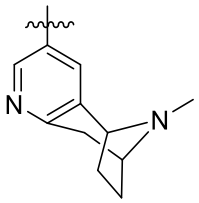




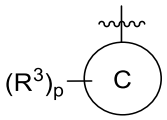
51. El compuesto de reivindicación 50, en donde un resto  se selecciona entre:

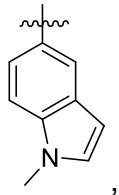
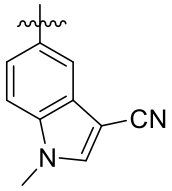
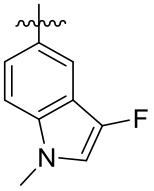
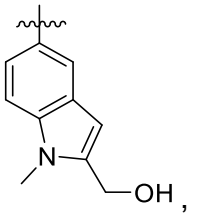
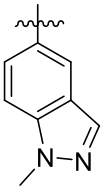
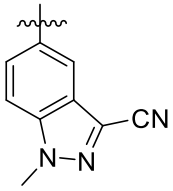
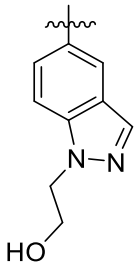
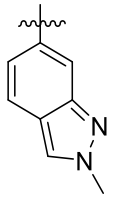
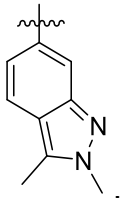
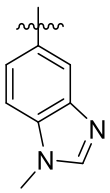
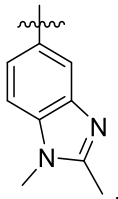
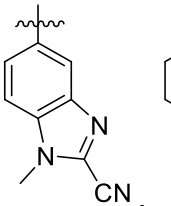
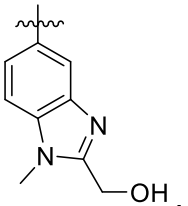
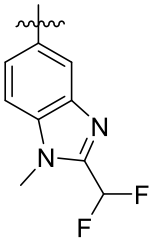
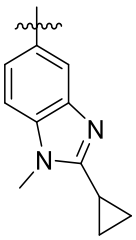
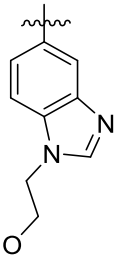


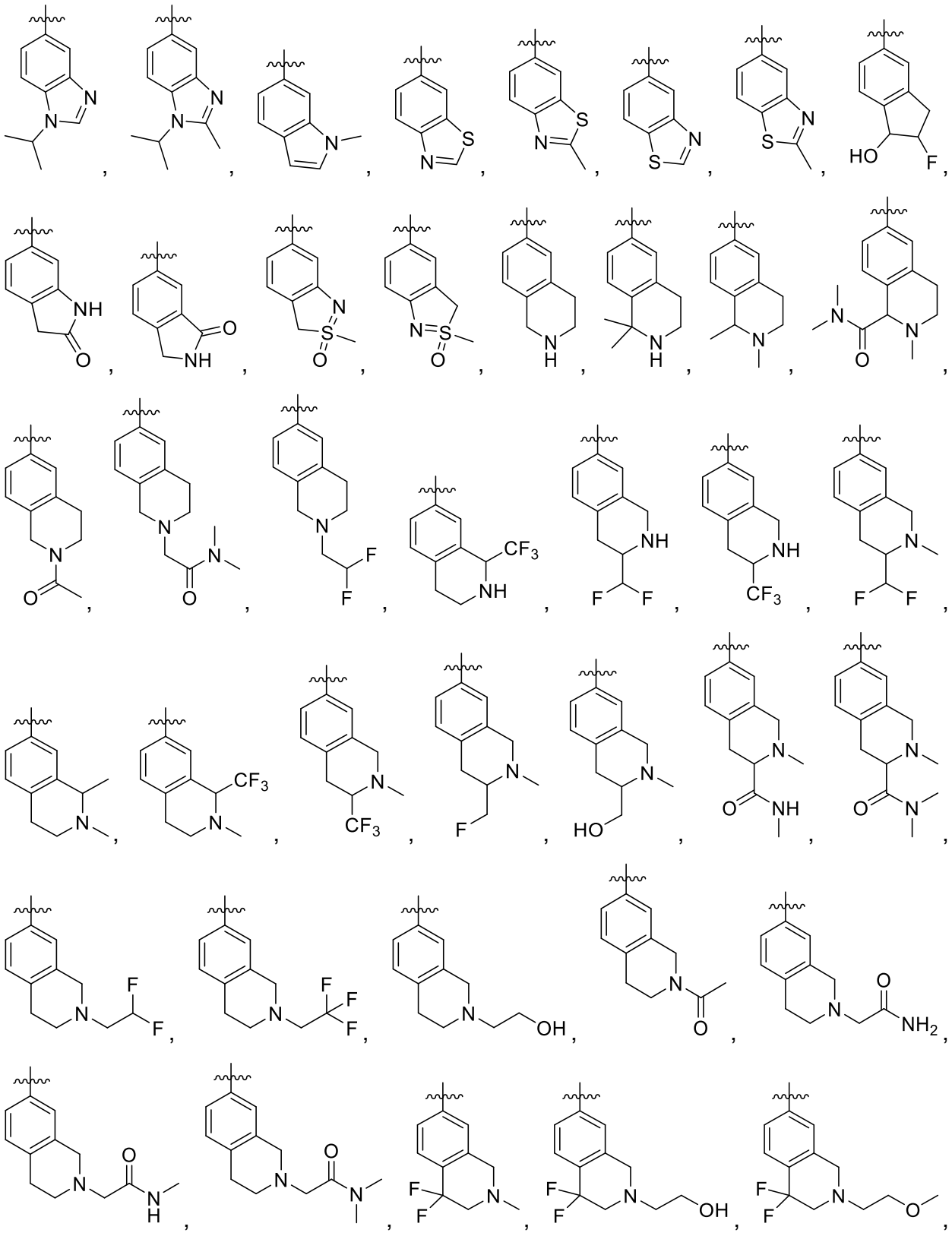


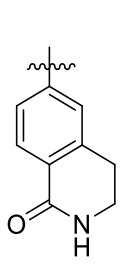












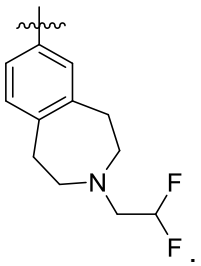
y .

52. El compuesto de reivindicación 51, en donde un resto  se selecciona entre:





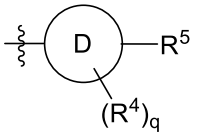
, y 

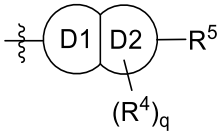
.

53. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde el anillo D se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

54. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde el anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo carbocíclico policíclico; y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

55. El compuesto de la reivindicación 54, en donde el Anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

56. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde un resto 

es 

, en donde:

el anillo D1 está fusionado al anillo D2;

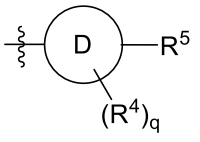
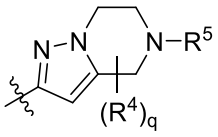
El anillo D1 se selecciona de fenilo; anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

y

El anillo D2 se selecciona de fenilo; anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros; y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

57. El compuesto de la reivindicación 56, en donde el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

58. El compuesto de la reivindicación 56, en donde el Anillo D1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

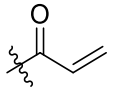
59. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-52, en donde un resto  es  .

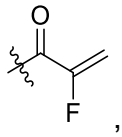
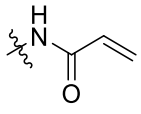
60. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-59, en donde cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

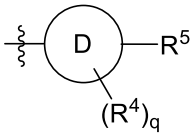
61. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-60, en donde q es 0 o 1.

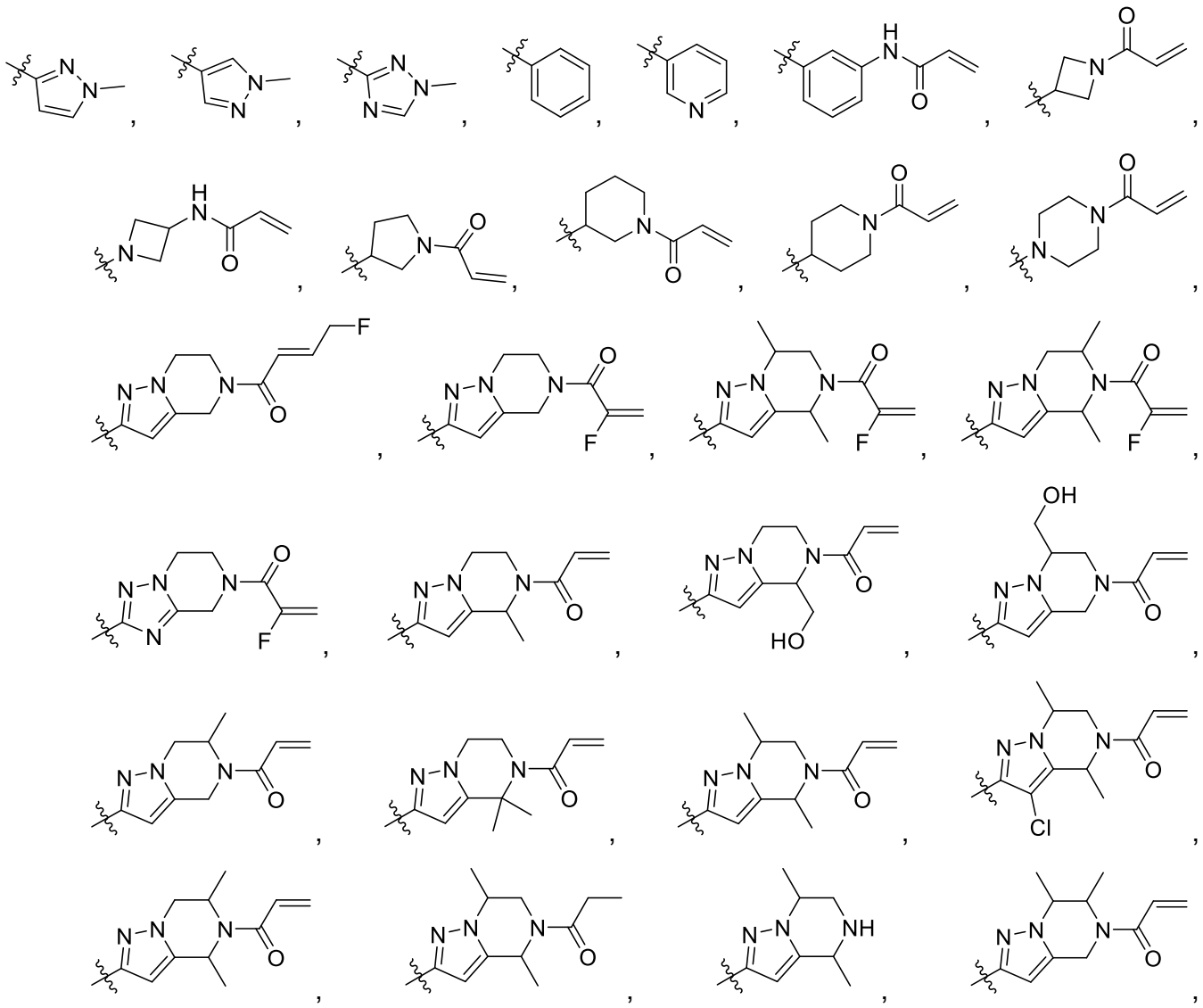
62. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-61, en donde R^5 es $-C(O)R^9$ o $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$.

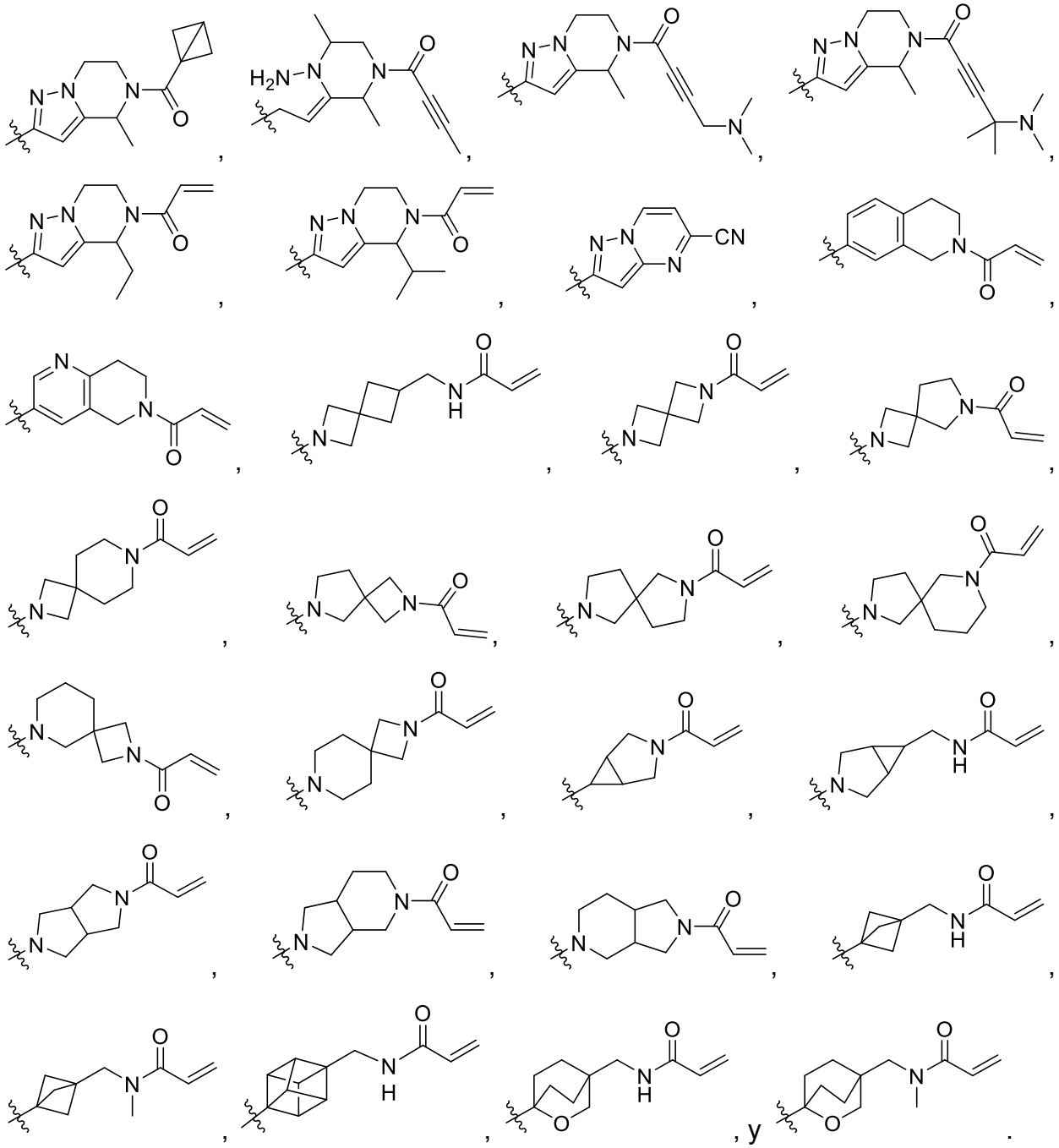
63. El compuesto de cualquiera de reivindicaciones 1-62, en donde R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

64. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-63, en donde R^5 es  ,

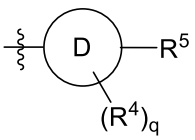
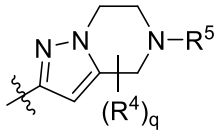

, o 
.

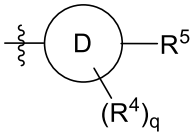
65. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-64, en donde un resto  se selecciona entre:

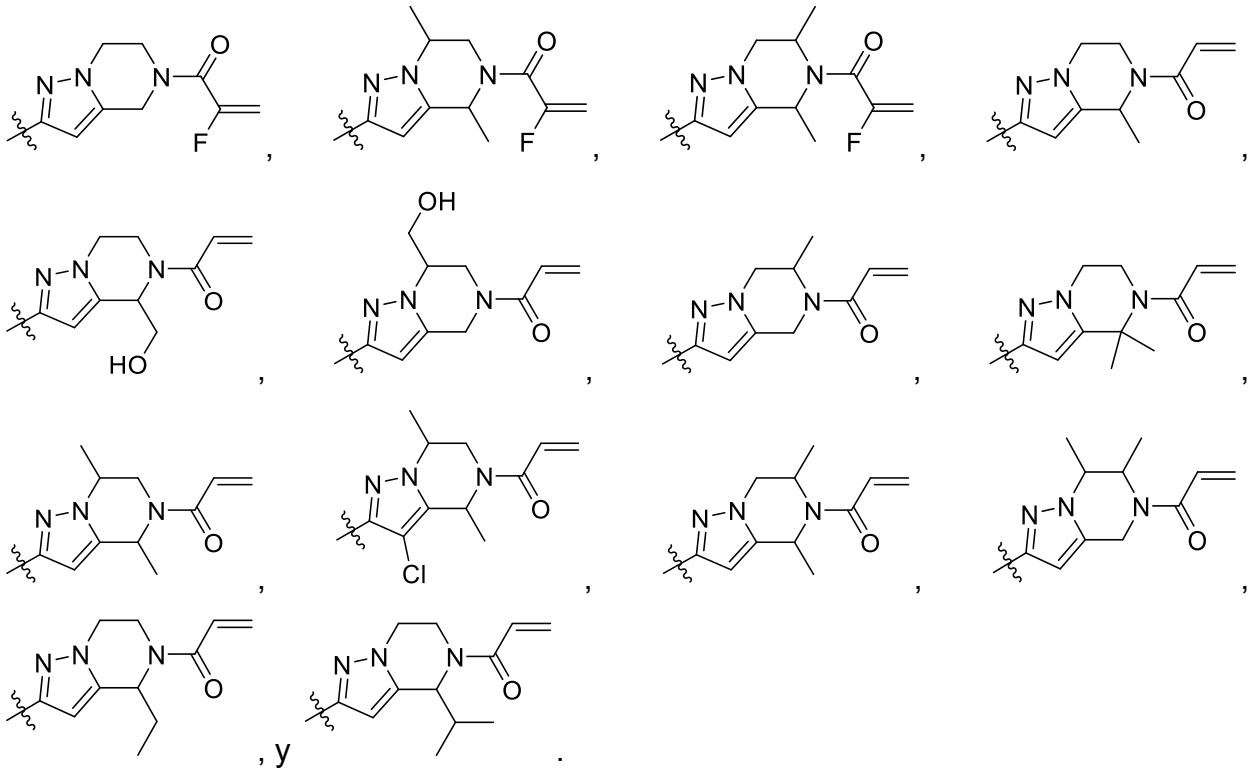


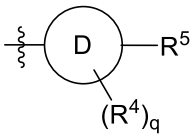


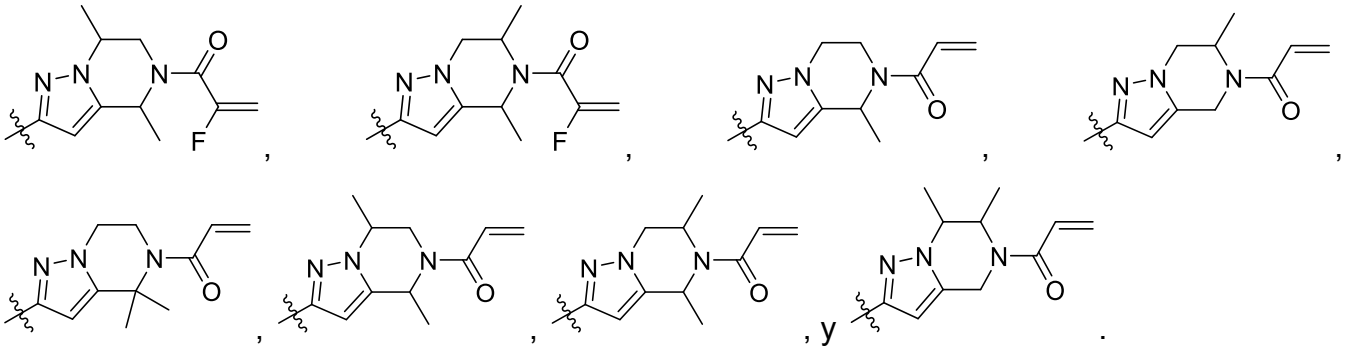
, y .

66. El compuesto de la reivindicación 59, en donde una fracción  es  , en donde cada R^4 es independientemente metilo.

67. El compuesto de reivindicación 59, en donde un resto  se selecciona entre:



68. El compuesto de reivindicación 59, en donde un resto  se selecciona entre:



69. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en donde L es una cadena de hidrocarburo C_{2-6} bivalente, lineal o ramificada que tiene al menos un triple enlace.

70. El compuesto de la reivindicación 1 o 3, en donde L es una cadena de hidrocarburo C_{1-2} bivalente, lineal o ramificada, en donde una o más unidades de metileno se reemplazan

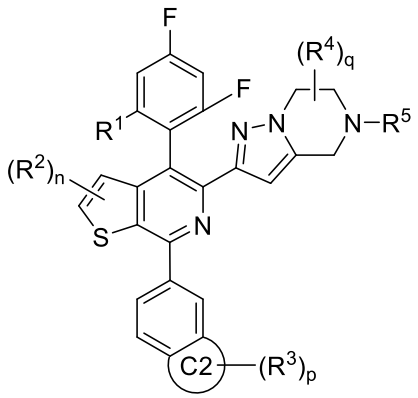
opcional e independientemente con –N(R)-, -N(R)C(O)-, -C(O)N(R)- o –C(O)-.

71. El compuesto de la reivindicación 1 o 4, en donde R^6 y $R^{6'}$ están conectados con una cadena de hidrocarburo C_{5-6} opcionalmente sustituida, en donde una o más unidades de metileno están opcionalmente e independientemente reemplazadas con –O- o –N(R)-.

72. El compuesto de la reivindicación 71, en donde R^6 y $R^{6'}$ están conectados con: $-O(CH_2)_5-$, $-O(CH_2)_4-$, $–O(CH_{2)2}OCH_2-$ u $–O(CH_2)_3OCH_2-$.

73. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-72, en donde cada R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

74. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula IF':

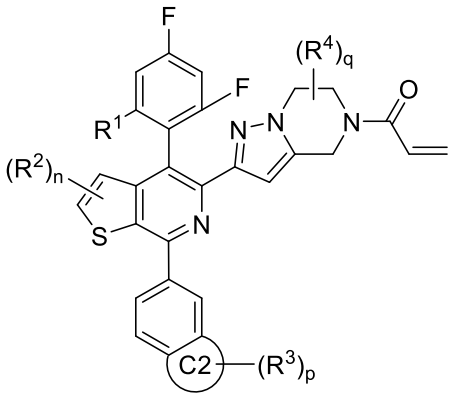


IF'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

El anillo C2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

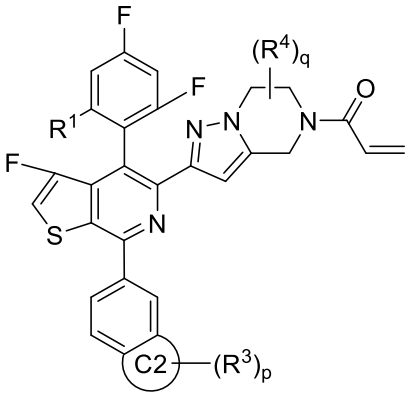
75. El compuesto de la reivindicación 74, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula IF1':



IF1'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

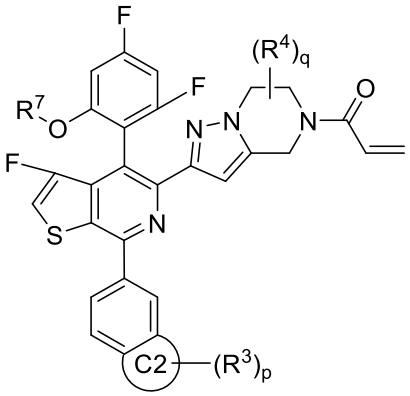
76. El compuesto de la reivindicación 74 o 75, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula IF2':



IF2'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

77. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula IF3':



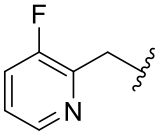
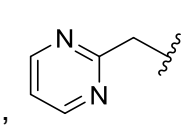
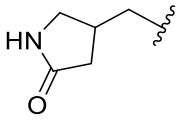
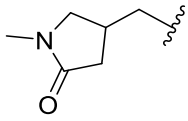
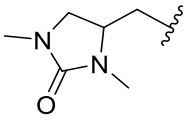
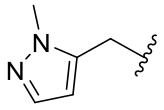
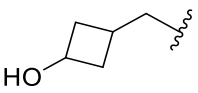
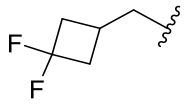
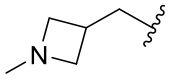
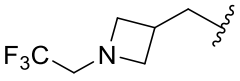
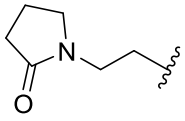
IF3'

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

78. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde R^1 es $–OR^7$.

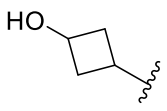
79. El compuesto de la reivindicación 77 o 78, en donde R^7 se selecciona entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido y –(alquileno C_{1-4})OR.

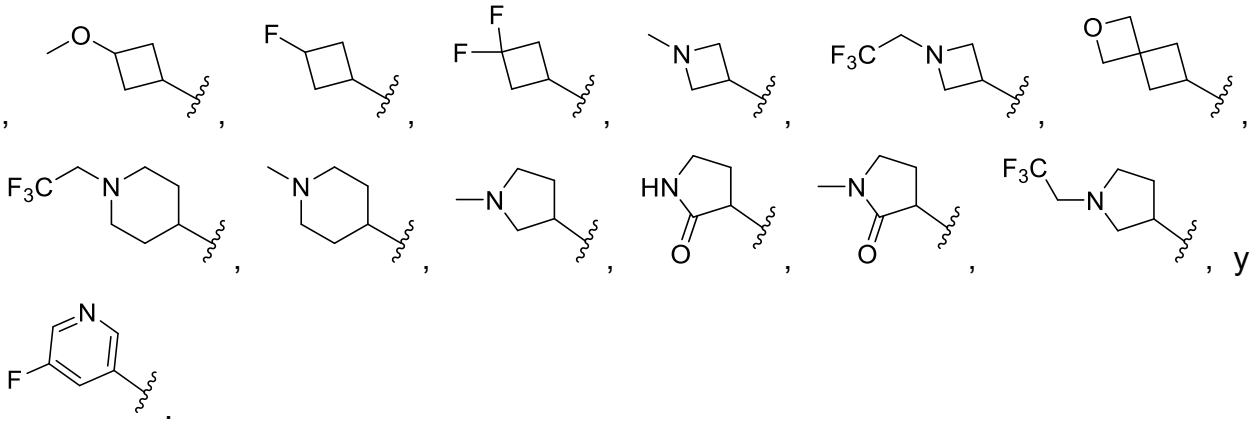
80. El compuesto de la reivindicación 77 o 78, en donde R^7 se selecciona entre alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene 1-4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; alifático C_{1-6} sustituido con un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; y alifático C_{1-6} sustituido con un anillo carbocíclico opcionalmente sustituido de 3 a 7 miembros.

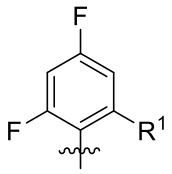
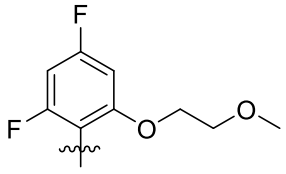
81. El compuesto de la reivindicación 78, en donde cada R^7 se selecciona entre 









y  .

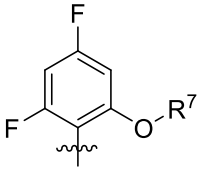
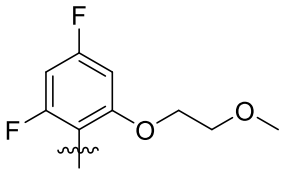
82. El compuesto de la reivindicación 77 o 78, en donde R^7 es se selecciona independientemente entre un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros opcionalmente sustituido que tiene 1-2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo carbocíclico de 3 a 6 miembros opcionalmente sustituido.

83. El compuesto de la reivindicación 82, en donde R^7 se selecciona entre pirrolidinilo y piperidinilo opcionalmente sustituidos.

84. El compuesto de la reivindicación 83 en donde cada R^7 se selecciona entre 

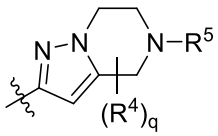
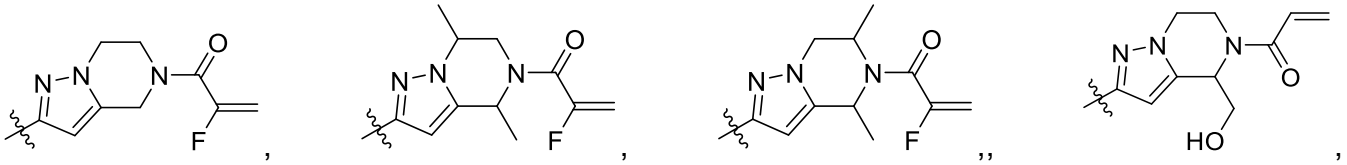


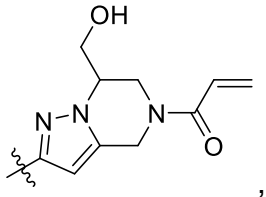
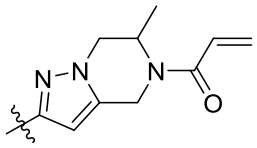
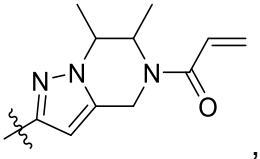
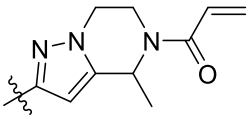
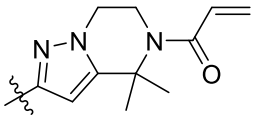
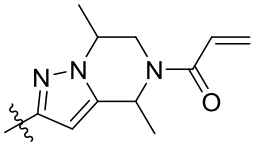
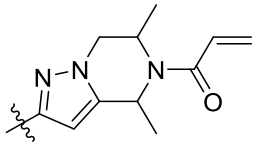
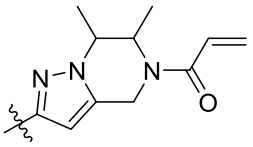
85. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-76, en donde un resto  es  .

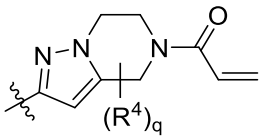
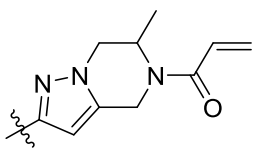
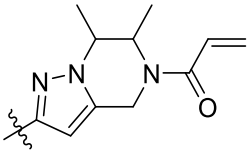
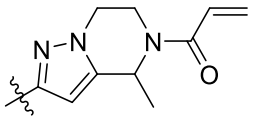
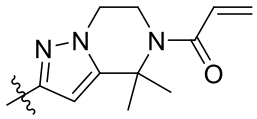
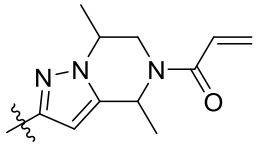
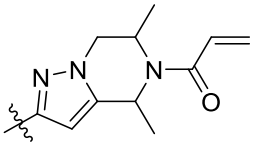
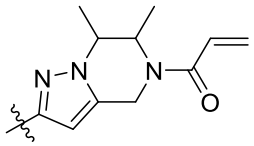
86. El compuesto de la reivindicación 77, en donde un resto  es  .

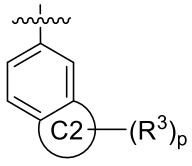
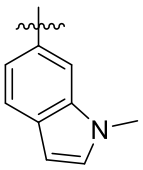
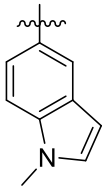
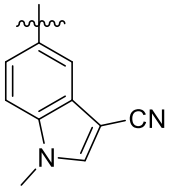
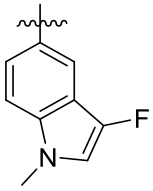
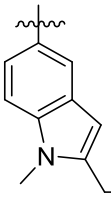
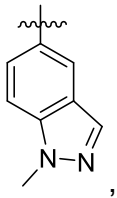
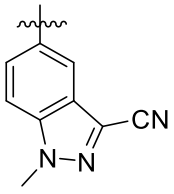
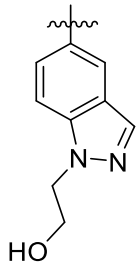
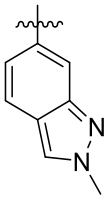
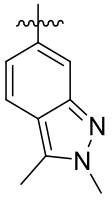
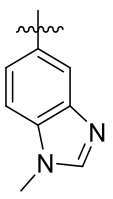
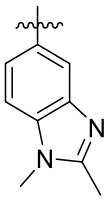
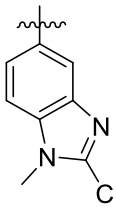
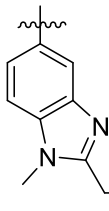
87. El compuesto de la reivindicación 74 o 75, en donde n es 0 o 1.

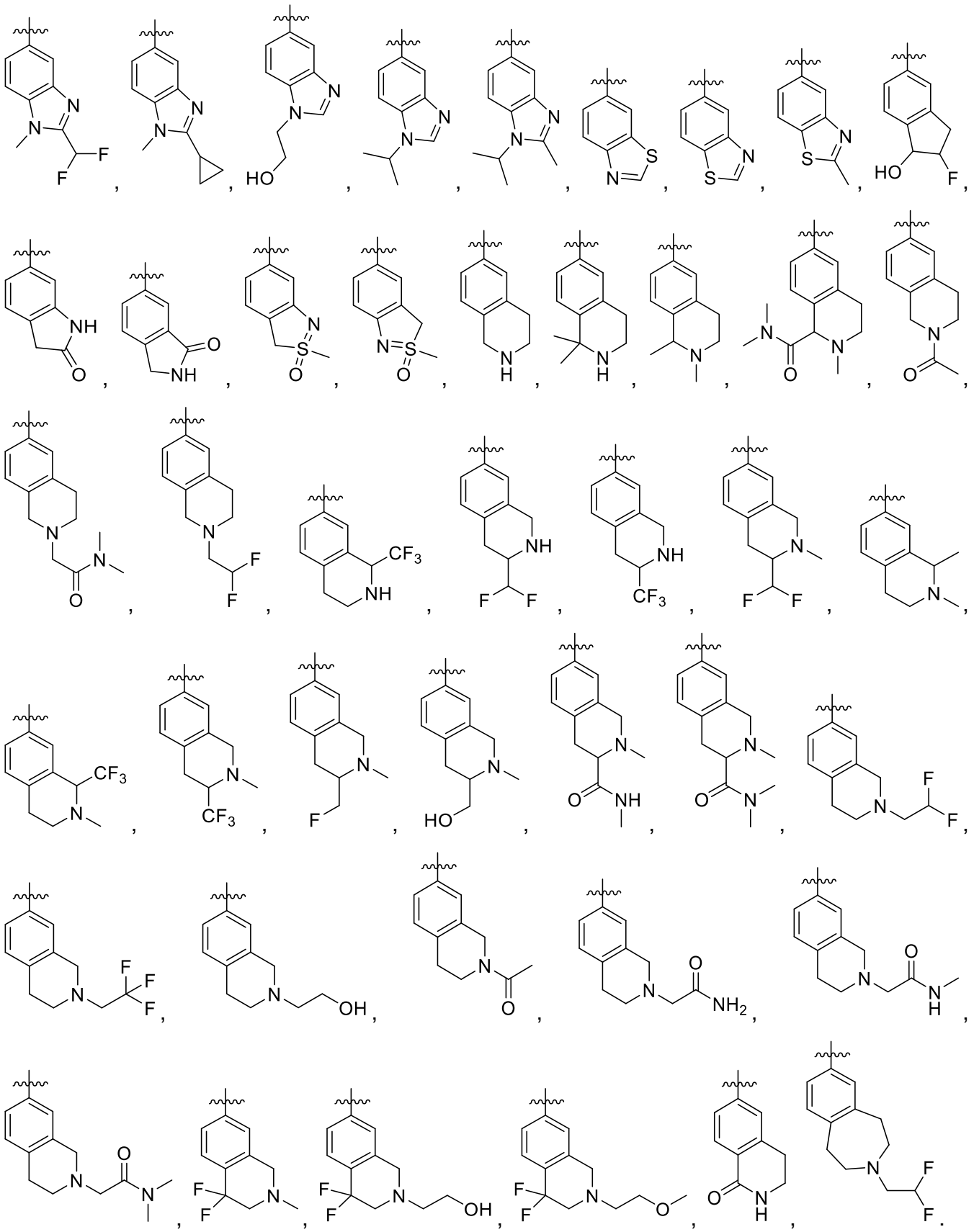
88 El compuesto de la reivindicación 74, 75 u 87, en donde R^2 es halógeno.

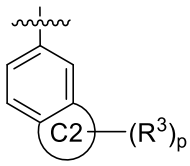
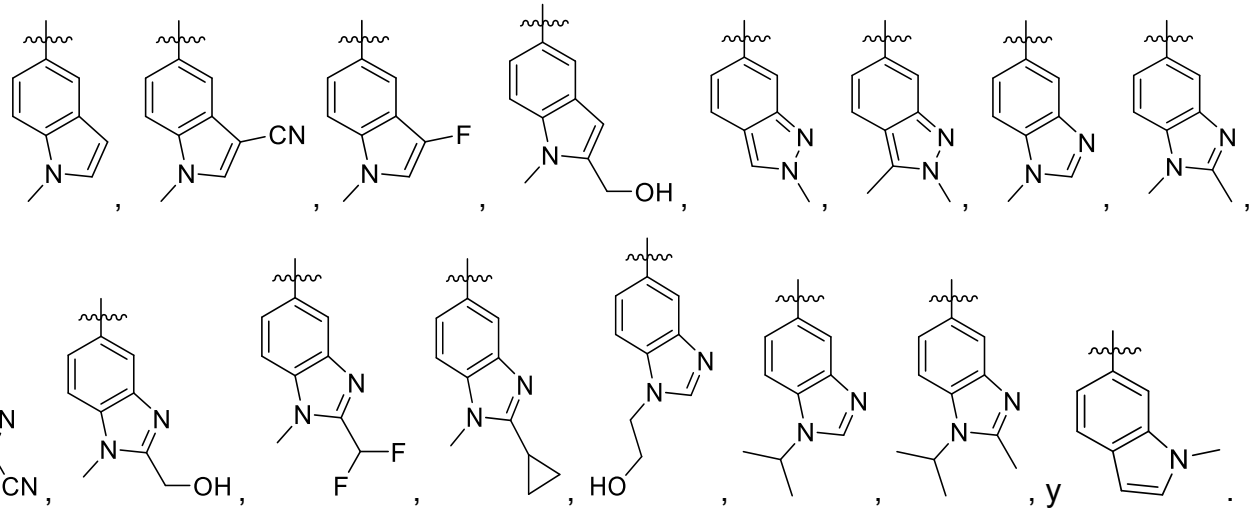
89. El compuesto de la reivindicación 74 en donde  se selecciona entre 

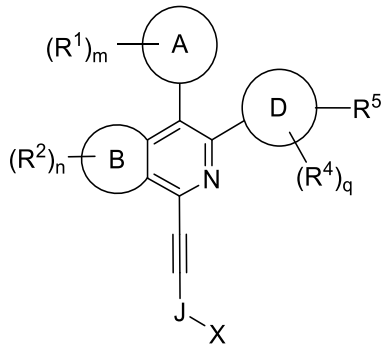
90. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 75-77 en donde  se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  ,  , y  .

91. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 74-90, en donde un resto  se selecciona entre:  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  .



92. El compuesto de reivindicación 91, en donde un resto  se selecciona entre:  .

93. Un compuesto de la fórmula II:



II

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

El anillo A es fenilo y un anillo heteroarilo bicíclico de 5 a 6 miembros que tiene entre 1 y 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

El anillo B se selecciona de un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; un anillo carbocíclico de 5 a 6 miembros, y fenilo;

El anillo D se selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico o policíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

J es un enlace covalente o una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada;

X es –OR, $-N(R)_2$, $-C(O)N(R)_2$, o un grupo opcionalmente sustituido selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre;

cada R^1 se selecciona independientemente entre halógeno y $–OR^7$;

cada R^7 se selecciona independientemente entre alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido, y –(alquileno C_{1-4})OR;

cada R^2 se selecciona independientemente entre halógeno y alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

cada R^4 es independientemente seleccionado de alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido;

R^5 es $-C(O)R^9$, $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$ o -CN;

R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido, alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o un anillo carbocíclico bicíclico de 4 miembros;

m es 0, 1, 2 o 3;

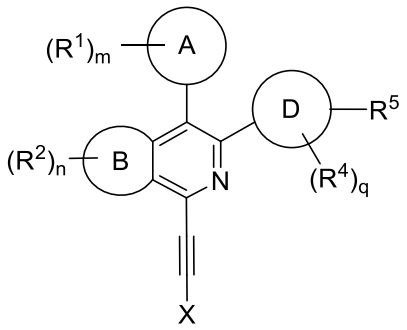
n es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

x es 0, 1 o 2;

cada R es independientemente hidrógeno o alifático C_{1-6} opcionalmente sustituido.

94. El compuesto de la reivindicación 93, en el que el compuesto es de fórmula IIF:

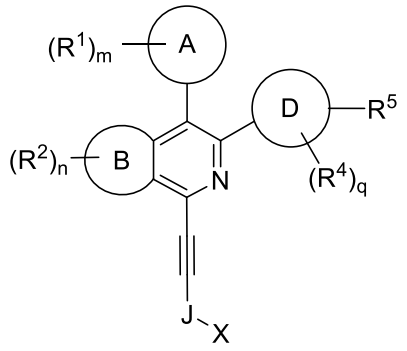


IIF

o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

X es -C(O)N(R)$_2$ o un grupo opcionalmente sustituido selecciona entre fenilo, anillo heteroarílico de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo heteroarílico bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre; anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, anillo carbocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros, anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

95. El compuesto de la reivindicación 93, en el que el compuesto es de fórmula IIG:



IIG

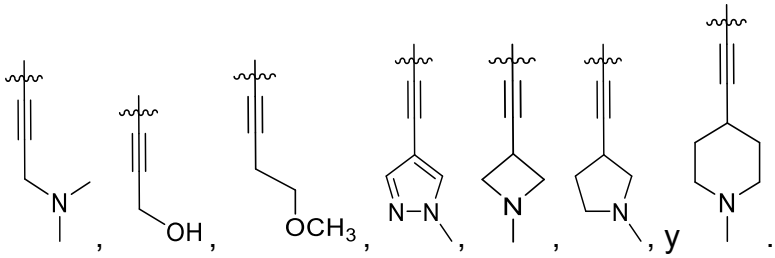
o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo, en donde:

J es una cadena de hidrocarburo C_{1-4} bivalente, lineal o ramificada; y

X es –OR o -N(R)$_2$.

96. El compuesto de las reivindicaciones 93 o 94, en donde X es un grupo seleccionado de anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados

independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde cualquier anillo está opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-6}.

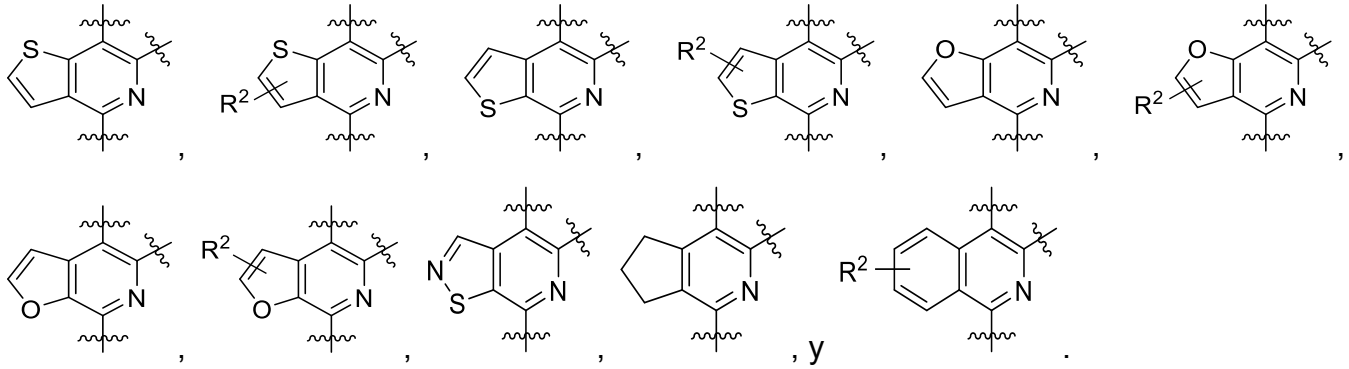
97. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-96, en donde un resto  se selecciona entre:  .

98. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-97, en donde el Anillo B es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo carbocíclico de 5 miembros.

99. El compuesto de la reivindicación 98, en donde el Anillo A es un anillo heteroarilo de 5 miembros que tiene entre 1 y 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

100. El compuesto de la reivindicación 98, en donde el anillo B es un anillo carbocíclico de 5 miembros.

101. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-100, en donde el Anillo B se selecciona entre:



102. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-101, en donde cada R^2 se

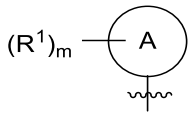
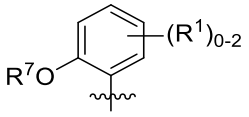
selecciona independientemente entre halógeno y alquilo C_{1-6}.

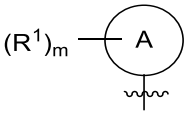
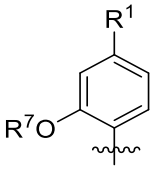
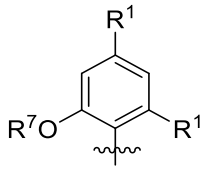
103. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-102, en donde n es 0 o 1.

104. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-103, en donde el anillo A es fenilo.

105. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-104, en donde al menos un R^1 es $-OR^7$.

106. El compuesto de la reivindicación 105, en donde un R^1 es $-OR^7$ y cualquier otro grupo R^1 es halógeno.

107. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-106, en donde un resto  es  .

108. El compuesto de la reivindicación 107, en donde un resto  es  o  .

109. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-108, en donde cada R^7 se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} y $-$(alquileno C_{1-4})OR.

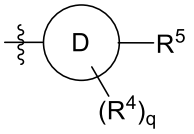
110. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-109, en donde m es 2 o 3.

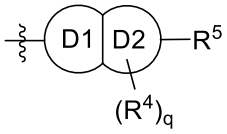
111. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-110, en donde el anillo D se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

112. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-110, en donde el anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, un anillo heterocíclico bicíclico de 5 a 10 miembros o un anillo carbocíclico policíclico, y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos

seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

113. El compuesto de la reivindicación 112, en donde el Anillo D se selecciona de un anillo heteroarilo bicíclico de 9 a 10 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre y un anillo heterocíclico bicíclico de 6 a 11 miembros que tiene de 1 a 3 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

114. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-107, en donde un resto 

es 

, en donde:

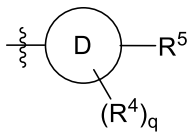
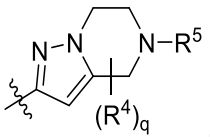
El anillo D1 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre,

en donde el anillo D1 está fusionado al anillo D2; y

El anillo D2 se selecciona de fenilo, anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, anillo carbocíclico de 3 a 7 miembros, y anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

115. El compuesto de la reivindicación 114, en donde el Anillo D1 es un anillo heteroarilo de 5 a 6 miembros que tiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

116. El compuesto de la reivindicación 114, en donde el Anillo D1 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y el Anillo D2 es un anillo heterocíclico de 4 a 7 miembros que tiene de 1 a 2 heteroátomos seleccionados independientemente entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

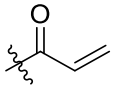
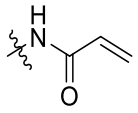
117. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-116, en donde un resto  es  .

118. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-117, en donde cada R^4 es independientemente alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más -OH.

119. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-118, en donde q es 0 o 1.

120. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-119, en donde R^5 es $-C(O)R^9$ o $-(CH_2)_xN(R)C(O)R^9$.

121. El compuesto de cualquiera de reivindicaciones 93-119, en donde R^9 es alquenilo C_{2-6} opcionalmente sustituido o alquinilo C_{2-6} opcionalmente sustituido.

122. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-121, en donde R^5 es  o  .

123. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 93-122, en donde cada R es hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógenos.

124. Un compuesto seleccionado de la Tabla 1, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

125. Un compuesto seleccionado de la Tabla 2, o una sal (por ejemplo, una sal farmacéuticamente aceptable) del mismo.

126. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-125, o una sal (p. ej., una sal farmacéuticamente aceptable) de este, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

127. Un método que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a un sujeto que lo necesite.

128. El método de la reivindicación 127, en donde el sujeto tiene una enfermedad, trastorno o afección mejorada por la interrupción, inhibición y/o prevención de una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα.

129. El método de la reivindicación 128, en donde la GTPasa pequeña es Rac1, CDC42 o una proteína RAS.

130. El método de la reivindicación 129, en donde la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

131. El método de la reivindicación 130, en donde la proteína RAS es KRAS, NRAS, HRAS, RRAS, RRAS2, MRAS o RIT1.

132. El método de cualquiera de las reivindicaciones 127-131, en donde el sujeto tiene un cáncer.

133. Un método para tratar un cáncer que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

134. El método de la reivindicación 132 o 133, en donde el cáncer está asociado con y/o caracterizado por la activación aberrante de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

135. El método de la reivindicación 134, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

136. El método de la reivindicación 135, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

137. El método de cualquiera de las reivindicaciones 132-136, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

138. El método de la reivindicación 137, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

139. El método de la reivindicación 137 o 138, en donde la proteína RAS es KRAS.

140. El método de la reivindicación 139, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

141. El método de la reivindicación 140, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

142. El método según la reivindicación 137 o 138, en donde la proteína RAS es HRAS.

143. El método según la reivindicación 142, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V,

Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

144. El método según la reivindicación 137 o 138, en donde la proteína RAS es NRAS.

145. El método según la reivindicación 144, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

146. El método según cualquiera de las reivindicaciones 132-145, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer colorrectal; cáncer de intestino; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC)), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos.

147. El método según la reivindicación 146, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

148. El método según cualquiera de las reivindicaciones 132-147, en donde el cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas).

149. El método según cualquiera de las reivindicaciones 132-148, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación o una eliminación de proteína PTEN.

150. El método según cualquiera de las reivindicaciones 127-149, en donde el sujeto se ha sometido previamente a un régimen de tratamiento para el cáncer.

151. El método según cualquiera de las reivindicaciones 127-150, en donde el sujeto se ha

entrado previamente en remisión de cáncer.

152. Un método para tratar un trastorno metabólico que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

153. El método según la reivindicación 152, en donde el trastorno metabólico se selecciona entre hiperinsulinemia y diabetes tipo 2.

154. Un método para tratar una RASopatía que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

155. El método según la reivindicación 154, en donde la RASopatía se selecciona entre neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación capilar-malformación arteriovenosa y síndrome de Legius.

156. Un método para tratar un trastorno o afección vascular, que comprende administrarle a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

157. El método según la reivindicación 156, en donde el trastorno o afección vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

158. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα en un sujeto, que comprende administrar al sujeto un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

159. Un método para interrumpir, inhibir y/o prevenir una interacción entre una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα que comprende poner en contacto una célula que contiene la GTPasa pequeña y la proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

160. Un método que comprende poner en contacto una célula que contiene una GTPasa pequeña y una proteína PI3Kα con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

161. El método de la reivindicación 159 o 160, en donde la célula está incluida en un sujeto.

162. El método de cualquiera de las reivindicaciones 158-161, en donde la GTPasa pequeña está seleccionada de Rac1, CDC42 y una proteína RAS.

163. El método de la reivindicación 162, en donde la GTPasa pequeña es una proteína RAS.

164. El método de la reivindicación 163, en donde la proteína RAS se selecciona de HRAS, NRAS, KRAS, RRAS, RRAS2, MRAS y RIT1.

165. El método de la reivindicación 164, en donde la proteína RAS es KRAS.

166. El método de la reivindicación 165, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

167. El método de la reivindicación 166, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

168. El método según la reivindicación 164, en donde la proteína RAS es HRAS.

169. El método según la reivindicación 168, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

170. El método según la reivindicación 164, en donde la proteína RAS es NRAS.

171. El método según la reivindicación 170, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

172. Un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso como medicamento.

173. El uso de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable de este en la fabricación de un medicamento.

174. El compuesto o uso según la reivindicación 172 o 173, en donde el medicamento es para tratar un cáncer.

175. El compuesto o uso según la reivindicación 174, en donde el cáncer está asociado con y/o caracterizado por la activación aberrante de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

176. El compuesto o uso según la reivindicación 175, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

177. El compuesto o uso según la reivindicación 176, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

178. El compuesto o uso según cualquiera de las reivindicaciones 174-177, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

179. El compuesto o uso según la reivindicación 178, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

180. El compuesto o uso según la reivindicación 178 o 179, en donde la proteína RAS es KRAS.

181. El compuesto o el uso según la reivindicación 179, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

182. El compuesto o uso según la reivindicación 181, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

183. El compuesto o uso según la reivindicación 178 o 179, en donde la proteína RAS es HRAS.

184. El compuesto según la reivindicación 183, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

185. El compuesto o uso según la reivindicación 178 o 179, en donde la proteína RAS es NRAS.

186. El compuesto o el uso según la reivindicación 184, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

187. El compuesto o uso según cualquiera de las reivindicaciones 174-186, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer

colorrectal; cáncer de intestino; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC)), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos.

188. El compuesto o el uso según la reivindicación 187, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

189. El compuesto o el uso según cualquiera de las reivindicaciones 174-186, en donde el cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas).

190. El compuesto o uso según cualquiera de las reivindicaciones 174-186, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en o una eliminación de una proteína PTEN.

191. El compuesto o uso según la reivindicación 172 o 173, en donde el medicamento es para tratar una afección metabólica, una RASopatía o un trastorno vascular.

192. El compuesto o el uso según la reivindicación 191, en donde: (i) la enfermedad metabólica se selecciona de hiperinsulemia y diabetes tipo 2; (ii) la RASopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación capilar malformación-arteriovenosa, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías

vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); o anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

193. Un compuesto según cualquiera de las reivindicación 1-125 o una sal farmacéuticamente aceptable de este para su uso en el tratamiento de una enfermedad, trastorno o afección.

194. El compuesto para el uso según la reivindicación 193 para el uso en el tratamiento de un cáncer.

195. El compuesto para el uso según la reivindicación 192, en donde el cáncer está asociado con y/o caracterizado por la activación aberrante de PI3Kα y/o una mutación en PI3Kα.

196. El compuesto para el uso según la reivindicación 195, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación N345K, E726K, C420R, Q546R, G118D, E453K, Q546K, G1049R, M1043I, K111E, K111N, E81K, E545A, E545G, N1044K, E110del, Q546P, E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

197. El compuesto para el uso según la reivindicación 196, en donde la proteína PI3Kα comprende una mutación E542K, E545K, H1047R y/o H1047L.

198. El compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 194-197, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en una proteína RAS.

199. El compuesto para el uso según la reivindicación 198, en donde la proteína RAS comprende una mutación en el codón 12, 13 o 61.

200. El compuesto para el uso según la reivindicación 198 o 199, en donde la proteína RAS es KRAS.

201. El compuesto para el uso según la reivindicación 200, en donde la una proteína KRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

202. El compuesto para el uso según la reivindicación 201, en donde la proteína KRAS comprende una mutación G12C o G12D.

203. El compuesto para el uso según la reivindicación 198 o 199, en donde la proteína RAS es HRAS.

204. El compuesto para el uso según la reivindicación 203, en donde la una proteína HRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

205. El compuesto para el uso según la reivindicación 198 o 199, en donde la proteína RAS

es NRAS.

206. El compuesto para el uso según la reivindicación 204, en donde la una proteína NRAS comprende una mutación G12C, G12D, G12S, G12V, G12R, G12A, G13D, G13A, G13C, G13R, G13S, G13V, Q61E, Q61K, Q61L, Q61P, Q61R y/o Q61H.

207. El compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 194-206, en donde el cáncer se selecciona de cáncer de páncreas; cáncer de colon; cáncer rectal; cáncer colorrectal; cáncer de intestino; cáncer de mama; cáncer de ovario; cáncer de endometrio; cáncer de pulmón; cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y faringe (labio, lengua, boca, laringe, faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, hígado y vías biliares, hueso, tejido conectivo, piel, cuello uterino, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluido el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como estructuras asociadas como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin; linfomas no Hodgkin; mieloma múltiple; y neoplasias hematopoyéticas, incluidas leucemias (leucemia linfocítica crónica (LLC)), leucemia linfocítica aguda (LLA), leucemia mieloide crónica (LMC), leucemia mieloide aguda (LMA) y linfomas, incluidos linfomas linfocíticos, granulocíticos y monocíticos.

208. El compuesto para el uso según la reivindicación 207, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, cáncer de pulmón (por ejemplo, cáncer de pulmón de células no pequeñas), cáncer de endometrio, cáncer de esófago, cáncer de ovario, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, carcinoma de células escamosas, cáncer de próstata y cáncer de páncreas.

209. El compuesto para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 194-208, en donde el cáncer se caracteriza por receptores de tirosina quinasas mutados, sobreexpresados y/o amplificados (por ejemplo, familia HER, Met, FGFR, Alk, PDGF, EGFR o ROS quinasas).

210. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 194-209, en donde el cáncer se caracteriza por una mutación en o una eliminación de una proteína PTEN.

211. El compuesto para el uso según la reivindicación 193 para el uso en el tratamiento de una afección metabólica, una RASopatía o un trastorno vascular.

212. El compuesto para el uso según la reivindicación 211, en donde: (i) la enfermedad

metabólica se selecciona de hiperinsulemia y diabetes tipo 2; (ii) la RASopatía se selecciona de neurofibromatosis tipo 1 (NF1), síndrome de malformación capilar malformación-arteriovenosa, y síndrome de Legius; y/o (iii) el trastorno o afección vascular se selecciona entre el síndrome de sobrecrecimiento relacionado con PIK3CA (PROS) y malformaciones vasculares (p. ej., malformaciones venosas; malformaciones linfáticas; síndrome de sobrecrecimiento lipomatoso congénito con anomalías vasculares, epidérmicas y esqueléticas (CLOVES); síndrome de Klippel-Trenaunay; síndrome de tumor hamartoma PTEN (PHTS); y anomalía vascular fibroadiposa (FAVA)).

RESUMEN

En el presente documento se proporcionan compuestos y composiciones de Fórmula I" y de Fórmula II y de los mismos que son capaces de alterar, interrumpir y/o prevenir una interacción entre una proteína GTPasa pequeña y una proteína PI3K (por ejemplo, PI3Ka). La presente divulgación también proporciona métodos para tratar cánceres y otras indicaciones con dichos compuestos o composiciones de estos.