

NUEVOS COMPUESTOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos y su uso en el tratamiento o la prevención de diversas enfermedades proliferativas, y a composiciones, métodos y compuestos intermedios relacionados.

Antecedentes de la invención

La inflamación, la autoinmunidad, la fibrosis y además el cáncer comparten numerosos mecanismos patológicos subyacentes, en particular la proliferación celular anómala y en algunas situaciones una patología compartida. La autoinmunidad se describe mejor como el reconocimiento adherente de autoantígenos que conducen a la destrucción de tejidos por parte de los linfocitos del linaje de linfocitos T y B, siendo la artritis reumatoide (RA, por su sigla en inglés) un ejemplo típico. La inflamación, si bien abarca estos mecanismos, también puede ser impulsada principalmente por la inmunidad innata a través de desequilibrios metabólicos o lesiones e irritaciones repetidas; un ejemplo es la esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por su sigla en inglés): iniciada y sostenida por la acumulación de lípidos en el hígado y potencialmente en la microfauna del sistema gastrointestinal. Todos estos mecanismos también pueden conducir a esclerosis de órganos, cicatrización y fibrosis a través de la activación y proliferación de fibroblastos, aunque en algunos casos la fibrosis puede ocurrir sin indicios obvios de inflamación o autoinmunidad: un ejemplo es la fibrosis pulmonar idiopática (IPF, por su sigla en inglés). Estas enfermedades ejemplificadas resaltan que nuestro conocimiento actual sobre la progresión mecanística de las patologías del sistema inmunológico es deficiente y, como resultado, las necesidades clínicas insatisfechas de los pacientes siguen siendo altas. En el caso del cáncer, nuestra comprensión de la progresión de la enfermedad es significativamente más avanzada y se han identificado muchas mutaciones genéticas que conducen a la pérdida de la regulación del ciclo celular y a la proliferación descontrolada, las principales características de las enfermedades oncológicas. Sin embargo, la necesidad clínica insatisfecha en el cáncer también sigue siendo alta debido a la cantidad y diversidad de mutaciones presentes que dificultan la terapia dirigida.

En muchas de estas enfermedades, los compuestos que atacan principalmente la proliferación celular excesiva a través de procesos metabólicos son la base de la intervención terapéutica. Algunos ejemplos de medicamentos incluyen el metotrexato (MTX) y fluorouracilo (5-FU), que se utilizan para tratar tanto el cáncer como las enfermedades autoinmunitarias tales como la RA mediante la supresión de la proliferación de las células cancerosas y de los linfocitos T y B en el caso de la autoinmunidad. MTX y 5-FU se dirigen a enzimas diana en la vía metabólica de un carbono (1C) que implica la transferencia de unidades de un solo carbono entre moléculas utilizadas para el equilibrio redox y la biosíntesis de donantes de metilo, purinas y timidilatos. El

metabolismo del 1C aumenta significativamente en las células que se dividen rápidamente, incluidos los linfocitos y numerosas células cancerosas. (Ducker y Rabinowitz, 2017; Yang y Vousden, 2016). A pesar de su uso clínico durante décadas para el tratamiento del cáncer y las enfermedades autoinmunitarias (Grem JL. 2000; Chan ESL. & Cronstein BN. 2010) y de haberse demostrado una importante eficacia modificadora de la enfermedad, los efectos secundarios tales como anemia, vómitos, diarrea, parestesia, letargo y dolor articular limitan la eficacia de estos fármacos. El MTX es un potente supresor del ciclo de 1C que actúa como inhibidor de la dihidrofolato reductasa (DHRF), bloqueando la conversión de folato en tetrahydrofolato. Esto aumenta la eficacia, pero a costa de numerosos efectos secundarios, como se describió anteriormente.

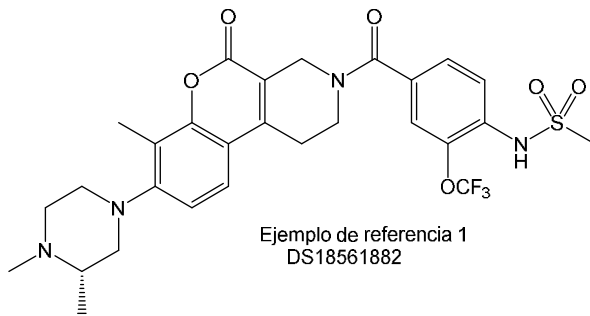
Es probable que apuntar al metabolismo de 1C en un contexto más específico y pertinente para la enfermedad mantenga el beneficio terapéutico, pero reduzca la carga de efectos secundarios asociados a la medicación actual dirigida a 1C (Cuthbertson CR. et al., 2021). Desde la concepción del MTX y 5-FU, la comprensión de las enzimas involucradas en el metabolismo del 1C ha mejorado enormemente y se reconoce que una modulación más selectiva y enfocada del metabolismo del 1C podría conducir a terapias más eficaces, con un perfil de riesgo-beneficio mejorado. Las enzimas de interés para la orientación selectiva de 1C incluyen la metileno tetrahydrofolato deshidrogenasa 1 (MTHFD1) citoplasmática y la metileno tetrahydrofolato deshidrogenasa 2 (MTHFD2) mitocondrial.

En el citoplasma, la enzima trifuncional MTHFD1 convierte el 5,10-metilentetrahydrofolato (5,10 me-tetrahydrofolato) en formiato. El dominio deshidrogenasa/ciclohidrolasa (D/C-d) de la MTHFD1 primero convierte el 5,10 me-tetrahydrofolato en 10-formil tetrahydrofolato a través de la oxidación mediada por NADP. En una segunda reacción impulsada por ATP, el dominio sintetasa (S-d) de la MTHFD1 convierte el 10-formil tetrahydrofolato en formiato (Kurniawan H. et al., 2021). En las mitocondrias la funcionalidad de deshidrogenasa y ciclohidrolasa es llevada a cabo por la MTHFD2 con preferencia para la oxidación mediada por el dinucleótido de nicotinamida y adenina (NAD, por su sigla en inglés).

Se reconoce que el metabolismo de 1C citoplasmático de la MTHFD1 es necesario en gran medida para la función homeostática, mientras que el flujo mitocondrial de MTHFD2 favorece la proliferación de células y la progresión de enfermedades en varios estados de inflamación, enfermedades autoinmunitarias y cánceres. La expresión de la MTHFD2 aumenta en enfermedades en las que también hay una división celular rápida, más notablemente en la inflamación y el cáncer; además, también aumentan otras enzimas esenciales en la vía de 1C mitocondrial (Eich ML. et al., 2019; Adewale F. et al., 2017; Lee D. et al., 2017; Nilsson R. et al., 2014). Por lo tanto, el uso de inhibidores de la MTHFD2 que se dirigen selectivamente a la vía de 1C en las células que provocan enfermedades podría conducir a nuevas terapias con un perfil de seguridad mejorado en comparación con el de MTX y 5-FU.

El análisis de RNA-seq [secuenciación de ARN] de células inmunitarias en la sangre periférica

mostró que la MTHFD2 se sobreexpresó de manera sistemática en múltiples afecciones inflamatorias, incluidas la colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca, el lupus eritematoso sistémico (SLE, por su sigla en inglés), la artritis psoriásica, la esclerosis múltiple (MS, por su sigla en inglés), el síndrome de Sjögren y la AR (Aune TM. et al., 2017). Además, los linfocitos T CD4⁺ activados mostraron un aumento significativo en el ARNm de MTHFD2 después de la activación, y la expresión de proteína alcanzó su pico a las 48 horas. En particular, los subconjuntos de linfocitos T CD4⁺ Th17 y Th1 que están fuertemente asociados a enfermedades inflamatorias tuvieron la mayor expresión de MTHFD2.



Además, el tratamiento con un inhibidor de MTHFD2 DS18561882 (descrito por Daiichi Sankyo en US2019/0284198 en el Ejemplo 5, al que se hace referencia en el presente documento como “Ejemplo de referencia 1”) disminuyó en gran medida la cantidad de linfocitos Th1 y Th17 diferenciados *in vitro* a partir de los linfocitos T CD4⁺ y la expresión de las respectivas citocinas Th1 y Th17. El IFN γ y la IL-17 también se redujeron significativamente (Kawai J., 2019). El tratamiento con DS18561882 también aumentó los linfocitos Treg inmunosupresores, lo que sugiere que la inhibición de MTHFD2 también puede desviar la respuesta inmunitaria de efectos proinflamatorios a antiinflamatorios. Una evaluación adicional *in vivo* demostró que DS18561882 podría reducir la hinchazón del oído en un modelo de sensibilización por contacto con hemocianina extraída de la lapa californiana (KLH, por su sigla en inglés) de carácter murino ((Sugiura A. et al., 2022). Sin embargo, como se mostrará más adelante en el presente documento, el Ejemplo de referencia 1 tiene actividad en ciertos receptores que no están involucrados en la vía de 1C. En última instancia, esto puede provocar efectos fuera del objetivo que limiten el desarrollo de esas moléculas en medicamentos.

Se mostró una validación adicional para dirigirse terapéuticamente a la MTHFD2 en el contexto de una enfermedad autoinmunitaria en un modelo murino de encefalomiелitis autoinmunitaria experimental (EAE) de esclerosis múltiple (MS). Se indujo la enfermedad y desde el día 4 al día 26 los ratones fueron tratados con el inhibidor oral doble de MTHFD1 D/C-d y MTHFD2 LY345899 (Gustafsson R. et al., 2017); el tratamiento condujo a una reducción significativa de la gravedad de la enfermedad y de la puntuación clínica acumulada en comparación con el vehículo, y también se observó una reducción de la infiltración de células inmunitarias en la médula espinal. Dadas estas observaciones, es posible que los inhibidores dobles de MTHFD1 D/C-d y MTHFD2 puedan ser más eficaces en ciertas indicaciones que los inhibidores dirigidos

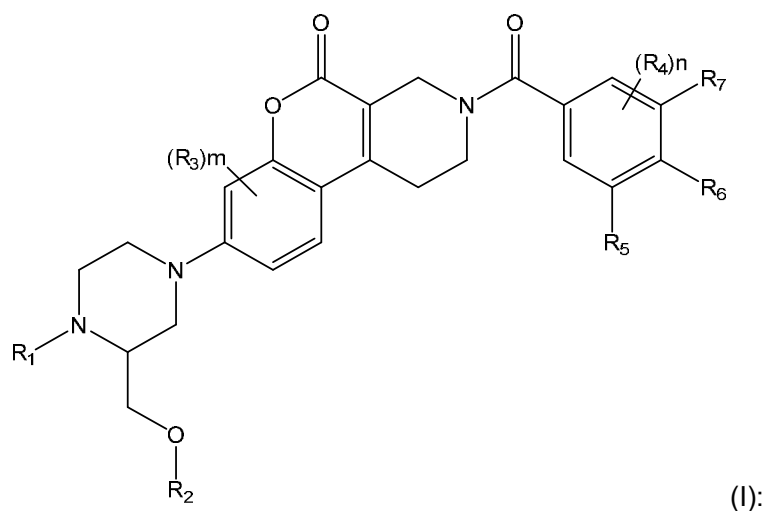
únicamente a la MTHFD2. Los inhibidores dobles de MTHFD1 D/C-d y MTHFD2 pueden presentar un perfil de riesgo-beneficio diferente y conducir a nuevas terapias con una mayor probabilidad de seguridad en comparación con el MTX y 5-FU.

Tanto DS18561882 como LY345899 fueron bien tolerados en las dosis terapéuticas utilizadas [Sugiura A. et al., 2022]. Se demostró una validación adicional de MTHFD2 como objetivo adecuado en la inflamación en un modelo murino de trasplante de corazón. La ablación específica de linfocitos T de la MTHFD2 en el hospedador protegió al corazón aloinjertado contra la oclusión vascular y la fibrosis y aumentó significativamente la supervivencia de los ratones injertados [Li Y. et al., 2023].

Sigue existiendo la necesidad de identificar y desarrollar nuevos compuestos que posean propiedades mejoradas en comparación con los inhibidores de MTHFD2 existentes, por ejemplo, que sean candidatos a fármacos más adecuados. Los inventores han desarrollado ahora compuestos que, además de ser potentes inhibidores de MTHFD2 y MTHFD1 D/C-d, o inhibidores selectivos de MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d, también evitan el problema de los efectos fuera del objetivo en comparación con otros compuestos de la técnica anterior.

Compendio de la invención

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R₁ es alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₅;

R₂ es alquilo de C₁₋₄; o

R₁ y R₂ se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

R₃ se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y halo;

R₄ se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, halo, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, NR_{4a}R_{4b} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

en donde:

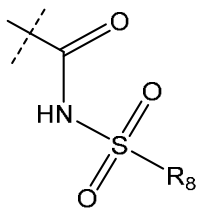
R_{4a} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃;

R_{4b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

y R_5 , R_6 y R_7 se definen de la siguiente manera:



(a) R_6 es y R_7 está ausente;

R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ; y

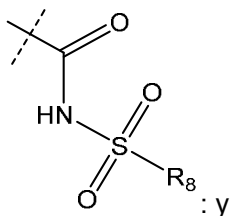
R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $NR_{8b}R_{8c}$ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} , en donde:

R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-3} sustituido por OH, alquilo de C_{1-2} sustituido por Oalquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o:



(b) R_7 es :

(i) R_6 es H y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

(ii) R_5 es H y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

(iii) R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros;

y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $NR_{8b}R_{8c}$ y heterocicloalquilo de 4-10 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-10 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} en donde:

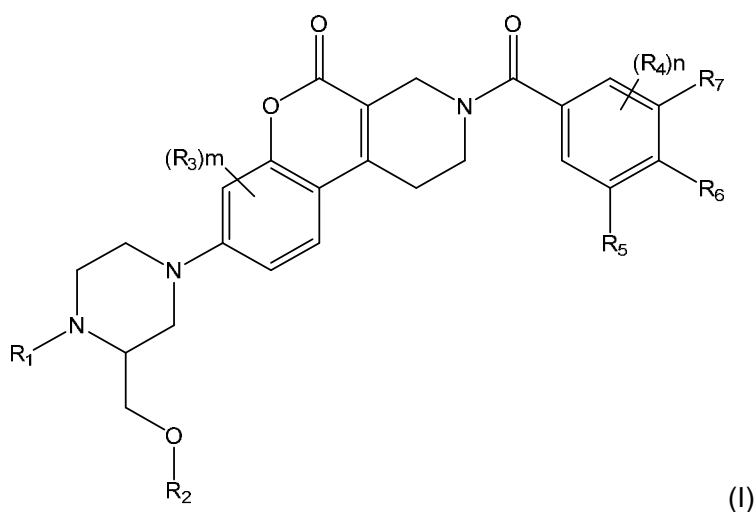
R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , alquilo de C_{1-3} sustituido por OH, alquilo de C_{1-2} sustituido por Oalquilo de C_{1-2} , alcoxi de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ; y

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

En una modalidad, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

R₁ es alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₅;

R₂ es alquilo de C₁₋₄; o

R₁ y R₂ se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquiler de C_{1-3} y halo;

R₄ se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, halo, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, NR_{4a}R_{4b} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

en donde:

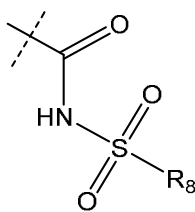
R_{4a} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃;

R_{4b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

y R_5 , R_6 y R_7 se definen de la siguiente manera:



(a) R_6 es  y R_7 está ausente;

R₅ se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, Salquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{5b}R_{5c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a};

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃, o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆; y

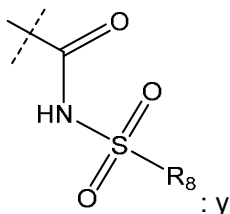
R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $NR_{8b}R_{8c}$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} , en donde:

R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o:



(b) R_7 es

(i) R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

(ii) R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

(iii) R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros;

y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $NR_{8b}R_{8c}$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-

8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} en donde:

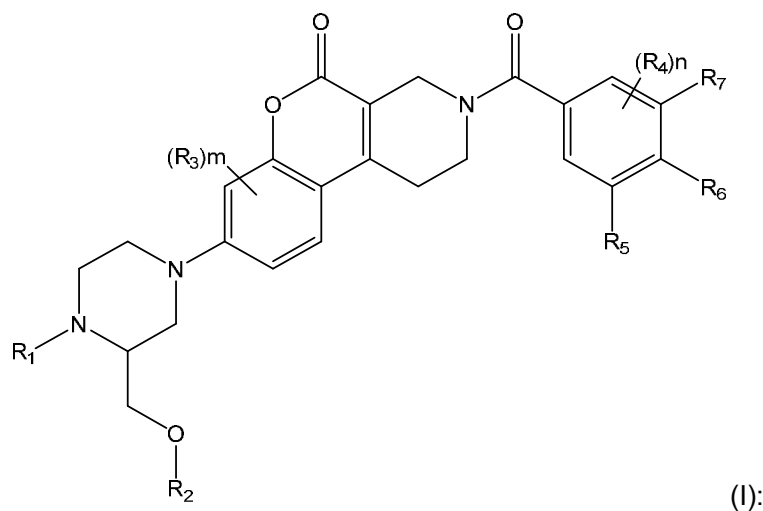
R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ; y

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

En una modalidad, la presente invención también proporciona un compuesto de fórmula (I):



en donde:

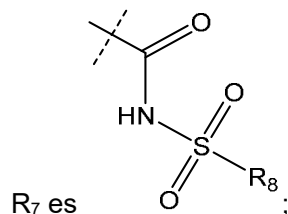
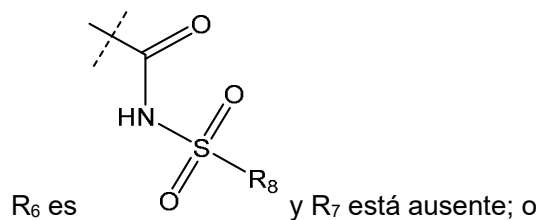
R_1 es alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-5} ;

R_2 es alquilo de C_{1-4} ; o

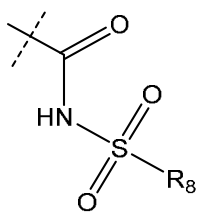
R_1 y R_2 se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y halo;

R_4 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo, haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;



en donde:



cuando R_6 es y R_7 está ausente:

R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

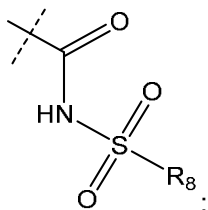
R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ; y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} , en donde R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

o:



cuando R_7 es

R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están

opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros; y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} en donde R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1 o 2;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

Descripción detallada de la invención

Compuestos de fórmula (I)

Las modalidades y preferencias establecidas en el presente documento con respecto al compuesto de fórmula (I) se aplican igualmente a la composición farmacéutica, el compuesto o la sal y/o el solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso, composición farmacéutica para su uso, aspectos de uso y método de la invención, así como a los intermedios utilizados en la síntesis de los compuestos de fórmula (I). También se aplican igualmente bien, cuando corresponde, a los compuestos de fórmula (IA), (IB), (IC), (IC-1) y (ID).

El término “alquilo” (por ejemplo, alquilo de C_{1-4} o alquilo de C_{1-3}) como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo completamente saturado, recto o ramificado, que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término abarca metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término “alquilo” también abarca “alquileno”, que es un grupo hidrocarburo completamente saturado, recto o ramificado, y bifuncional que tiene un número específico de átomos de carbono. Los ejemplos de grupos “alquileno” incluyen metileno, etileno, n-propileno y n-butileno.

El término “halo” tal como se utiliza en el presente documento se refiere a fluoro, cloro, bromo y yodo. Ejemplos particulares de halo son bromo, flúor y cloro, especialmente flúor.

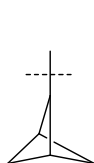
El término “alcoxi” (por ejemplo, alcoxi de C_{1-3}) tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo alquilo (por ejemplo, alquilo de C_{1-3}) como se definió anteriormente, unido singularmente a través de un átomo de oxígeno. El término abarca metoxi, etoxi, 1-propoxi y 2-

propoxi.

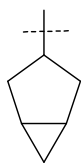
El término “haloalquilo” (por ejemplo, haloalquilo de C_{1-3}) tal como se usa en el presente documento se refiere a una cadena de hidrocarburo completamente saturada, recta o ramificada, que contiene el número especificado de átomos de carbono y al menos un átomo de halógeno, tal como fluoro o cloro, especialmente fluoro. Un ejemplo de haloalquilo es CF_3 .

El término “haloalcoxi” (por ejemplo, haloalcoxi de C_{1-3}) tal como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo haloalquilo (por ejemplo, haloalquilo de C_{1-3}) como se definió anteriormente, unido singularmente a través de un átomo de oxígeno. Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen OCF_3 , $OCHF_2$ y OCH_2CF_3 .

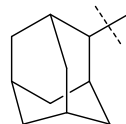
El término “cicloalquilo” (por ejemplo, cicloalquilo de C_{3-6} , cicloalquilo de C_{3-5} u Ocicloalquilo de C_{3-10}) como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que tiene el número especificado de átomos de carbono. El término abarca ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, ciclonoilo y ciclodecilo, así como sistemas puenteados y fusionados tales como biciclo[1.1.1]pentilo, biciclo[3.1.0]hexilo y 2-adamantanilo:



biciclo[1.1.1]pentilo

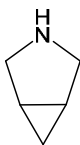


biciclo[3.1.0]hexilo

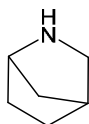


2-adamantanilo

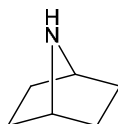
El término “heterocicloalquilo” (por ejemplo, heterocicloalquilo de 4-10 miembros, heterocicloalquilo de 4-8 miembros, heterocicloalquilo de 4-7 miembros o heterocicloalquilo de 5-7 miembros) como se utiliza en el presente documento se refiere a un grupo cíclico no aromático que tiene el número especificado de átomos anulares, al menos uno de los cuales es un heteroátomo seleccionado de entre N, O, S y B, tal como N u O, por ejemplo, N. El término “heterocicloalquilo” es intercambiable con “anillo heterocíclico”. Los grupos heterocíclicos normalmente pueden sustituirse por uno o más (por ejemplo, uno o dos) grupos oxo. Convenientemente, el tietanilo se sustituye por uno o dos grupos oxo. El término abarca oxetanilo, tietanilo, azetidínilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, azepanilo y oxepanilo, así como sistemas de anillos puenteados, fusionados y espirocíclicos tales como 5,8-dioxaspiro[3.4]octanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azabicyclo(2.2.1)heptilo, 7-azanorbornanilo y 5-azaespiro[2.5]octilo:



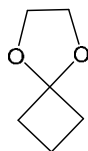
3-azabicyclo[3.1.0]hexilo



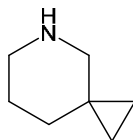
2-azabicyclo[2.2.1]heptilo



7-azanorbornanilo

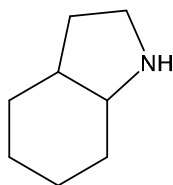
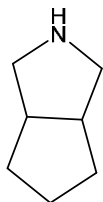
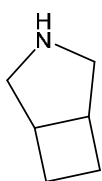


5,8-dioxaspiro[3.4]octanilo

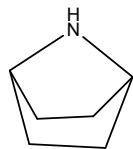
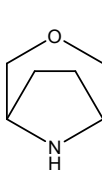
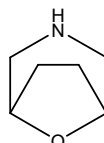
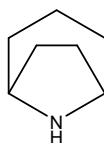
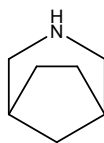
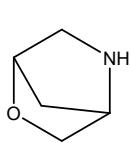


5-azaspiro[2.5]octilo

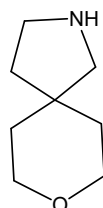
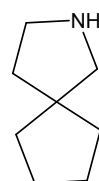
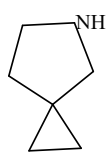
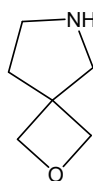
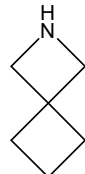
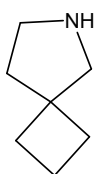
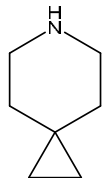
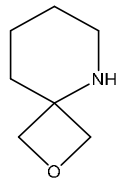
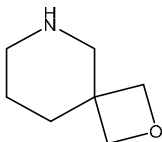
Otros ejemplos de sistemas de anillos fusionados incluyen los siguientes:



Otros ejemplos de sistemas de anillos puenteados incluyen los siguientes:



Otros ejemplos de sistemas de anillos espiro incluyen los siguientes:



Los grupos heterocicloalquilo más adecuados contienen un átomo de N y ningún otro heteroátomo o contienen un átomo de N y un átomo de O.

Esos grupos pueden unirse al compuesto de fórmula (I) a través del átomo de NH (en cuyo caso el átomo de H se reemplaza por un grupo unido al grupo heterocicloalquilo) o a través de un átomo de carbono disponible, lo que significa que el átomo de carbono debe tener al menos un enlace CH, y el H se reemplaza por un grupo unido al grupo heterocicloalquilo.

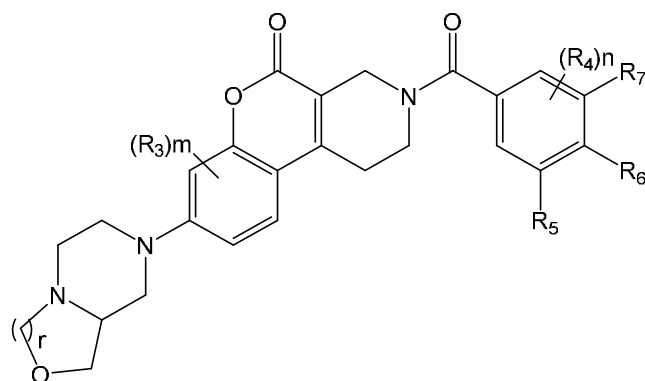
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 es cicloalquilo de C_{3-5} , tal como ciclopropilo.

Lo más adecuado es que R_1 sea metilo o ciclopropilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_2 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo.

Alternativamente, en algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 y R_2 se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros, tal como un heterocicloalquilo de 6 miembros.

En esos compuestos de fórmula (I), puede formarse la siguiente estructura:

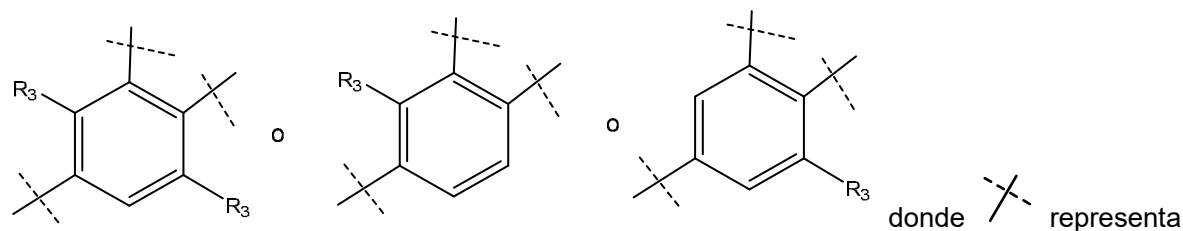


donde r es 1, 2 o 3, lo más adecuado es 2.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_3 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_3 es halo, tal como cloro.

Lo más adecuado es que R_3 sea metilo o cloro.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), cuando m es 1 o 2, R_3 presenta unión en las siguientes posiciones:



el punto de conexión con el resto del compuesto de fórmula (I).

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), m es 0. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), m es 1. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), m es 2.

Lo más adecuado es que m sea 1 o 2.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_3 es metilo y m es 2. En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_3 se selecciona de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro) y m es 2,

por ejemplo, una instancia es metilo y la otra instancia es metilo o halo (por ejemplo, cloro).

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo, R_2 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo, y R_3 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es halo, tal como fluoro o cloro, por ejemplo, fluoro. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es haloalquilo de C_{1-3} , tal como trifluorometilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es haloalcoxi de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, tal como pirrolidinilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_4 es $NR_{4a}R_{4b}$.

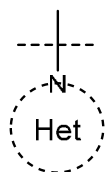
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{4a} es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{4a} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{4b} es H. En otros compuestos más adecuados de fórmula (I), R_{4b} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

Lo más adecuado es que R_4 sea fluoro.

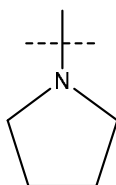
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo, R_2 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo, y R_3 es alquilo de C_{1-4} , tal como metilo, y R_4 es halo, tal como fluoro.

En algunos compuestos de fórmula (I), R_4 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros en donde el grupo presenta unión a través de un átomo de nitrógeno, es decir,



en donde  es el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros y ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, y cuando el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros es pirrolidinilo, el grupo pirrolidinilo presenta unión a través del átomo de nitrógeno, y se denomina 1-pirrolidinilo:



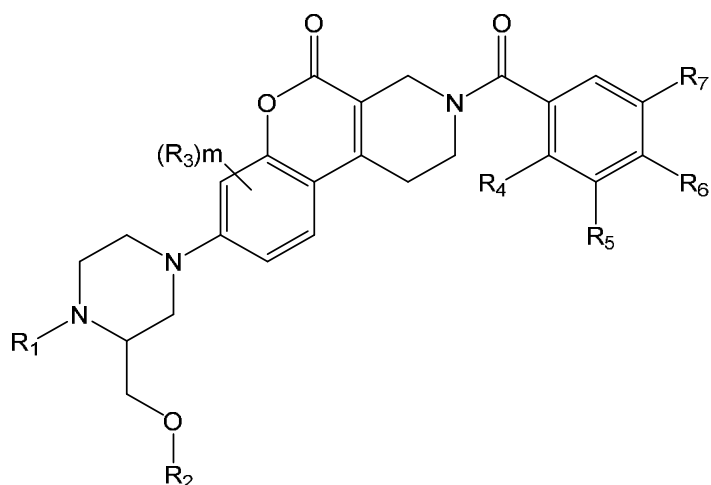
1-pirrolidinilo

en donde ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

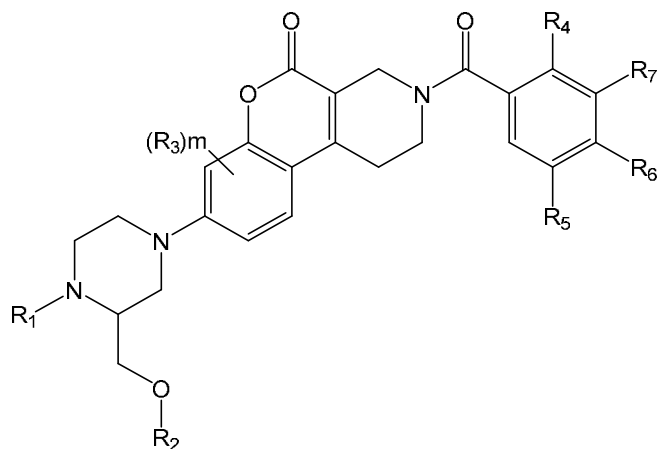
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), n es 0. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), n es 1. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), n es 2.

Lo más adecuado es que n sea 0 o 1.

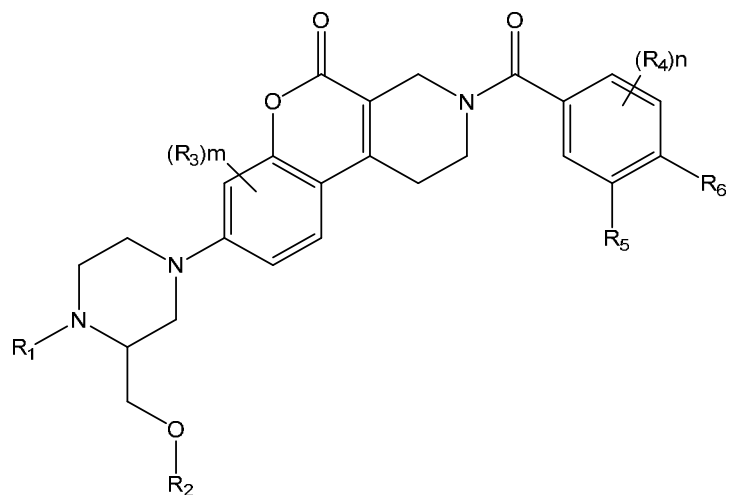
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), en donde n es 1, R_4 presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición:



En otros compuestos adecuados de fórmula (I), en donde n es 1, R_4 presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición:



Como se indicó anteriormente, en algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_7 está ausente, de modo que se forma la siguiente estructura:

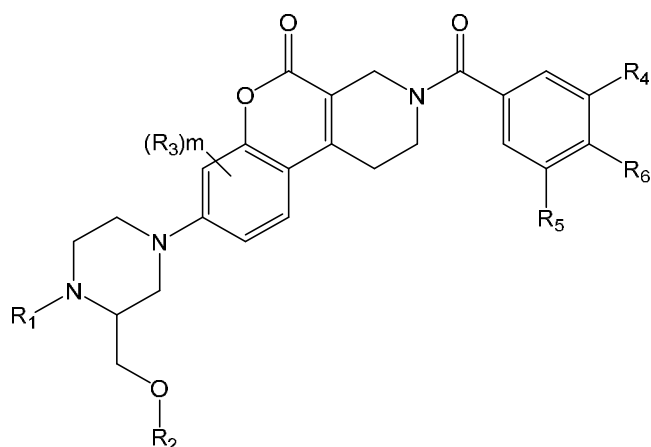


en donde todas las demás variables se definieron anteriormente.

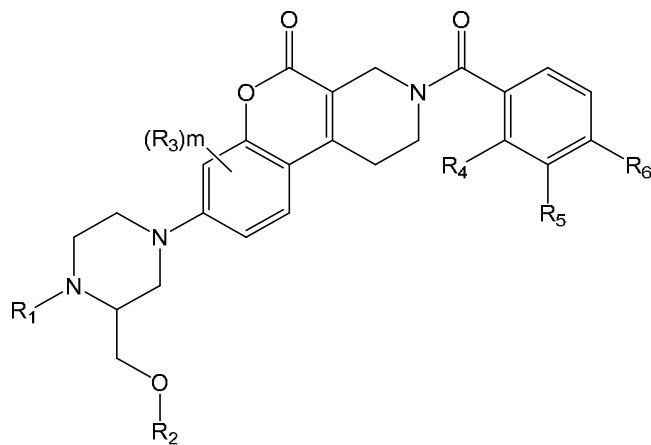
En esos compuestos adecuados, R_4 puede estar presente en cualquier posición no sustituida en el anillo fenilo. Por “posición no sustituida” se entiende cualquier posición donde haya un enlace C-H. El sustituyente R_4 reemplaza el átomo de H, formando así un enlace C- R_4 tal como se mostrará más adelante.

De esa manera, en algunos compuestos adecuados de fórmula (I), la ausencia de R_7 significa que hay un átomo de hidrógeno presente en la posición R_7 . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_7 está ausente, R_4 puede estar en la posición de R_7 , como se mostrará más adelante.

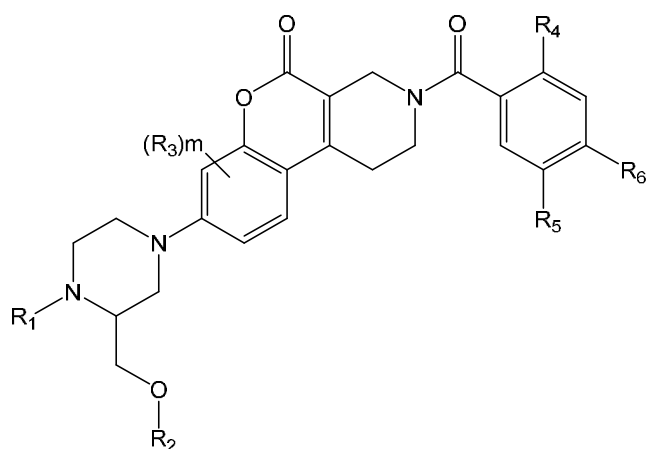
Por lo tanto, en algunos compuestos adecuados de fórmula (I) en donde R_7 está ausente, y cuando n es 1, R_4 presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición:



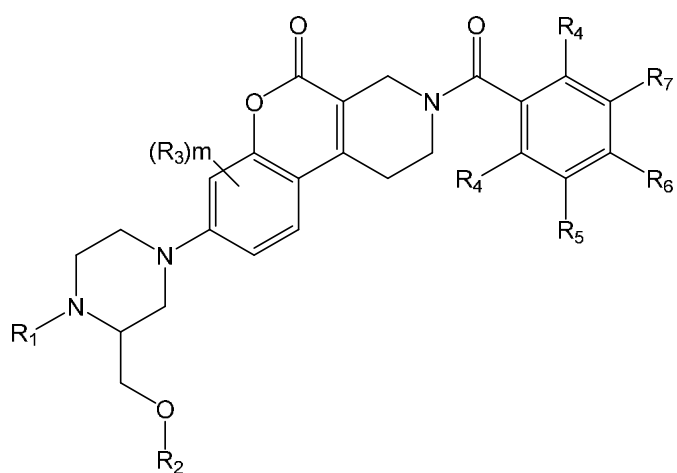
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I) en donde R_7 está ausente, y cuando n es 1, R_4 presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición:



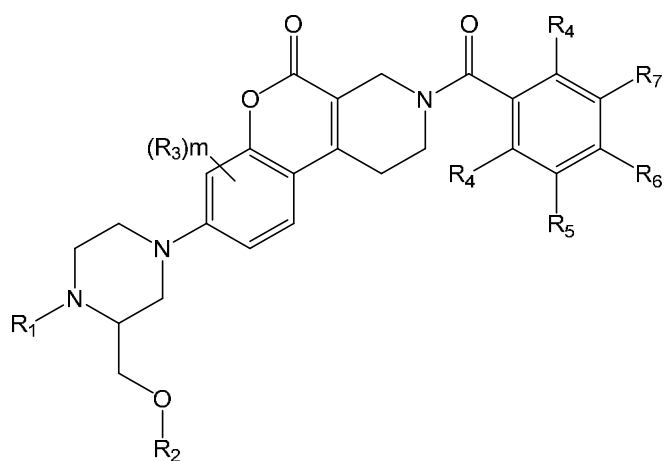
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I) en donde R_7 está ausente, y cuando n es 1, R_4 presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición:



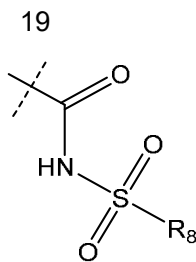
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), en donde n es 2, R₄ presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición, en donde ambos R₄ son idénticos:



En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), en donde n es 2, R₄ presenta unión al anillo fenilo en la siguiente posición, en donde ambos R₄ no son idénticos:



Opción (a)



En algunos compuestos de fórmula (I), R_6 es y R_7 está ausente.

En esos compuestos, R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos de esos compuestos, R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos de esos compuestos, R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

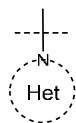
R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es H. En otros compuestos adecuados de

fórmula (I), R_5 es halo, tal como cloro. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo o etilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi o etoxi. por ejemplo, metoxi. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es haloalcoxi de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es Salquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es Shaloalquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es un Ocicloalquilo de C_{3-10} , tal como ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, biciclo[3.1.0]hexiloxi y 2-adamantaniloxi. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, tal como pirrolidinilo, piperidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azabicyclo(2.2.1)heptilo y 7-azanorbornanilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es $NR_{5b}R_{5c}$.

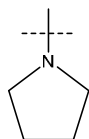
Lo más adecuado es que R_5 sea alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi o etoxi, por ejemplo, metoxi u Ocicloalquilo de C_{3-10} , tal como ciclobutiloxi o ciclopentiloxi.

En algunos compuestos de fórmula (I), R_5 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros en donde el grupo presenta unión a través de un átomo de nitrógeno, es decir,



en donde  es el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros y ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, y cuando el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros es pirrolidinilo, el grupo pirrolidinilo presenta unión a través del átomo de nitrógeno, y se denomina 1-pirrolidinilo:



1-pirrolidinilo

en donde ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , el Ocicloalquilo de C_{3-10} no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , el Ocicloalquilo de C_{3-10} está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{5a} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{5a} .

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5a} es halo, tal como fluoro. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5a} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 está sustituido por un grupo R_{5a} ,

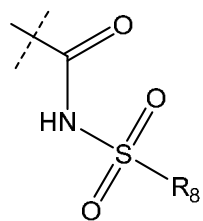
tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 está sustituido por dos grupos R_{5a} , tales como metilo y fluoro. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 está sustituido por tres grupos R_{5a} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 está sustituido por dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono y se unen para formar un anillo cicloalquilo de C_{3-6} , tal como un anillo cicloalquilo de C_3 .

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5b} es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5b} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5c} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo o isopropilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5c} es cicloalquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo.

Lo más adecuado es que R_{5b} y R_{5c} sean ambos metilo. Lo más adecuado es que R_5 sea $NR_{5b}R_{5c}$ y R_{5b} y R_{5c} sean ambos metilo.

Opción (b)



En algunos compuestos alternativos de fórmula (I), R_7 es

Opción (b)(i)

En algunos de esos compuestos, R_6 es H y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos de esos compuestos, R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7

miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

Por ejemplo, R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

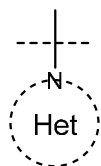
R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es halo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo o etilo.

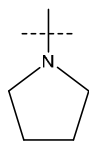
En algunos otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es alcoxi de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es haloalcoxi de C_{1-3} . En algunos otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es Salquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es Shaloalquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , tal como ciclobutiloxi. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros. En algunos otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 es $NR_{5b}R_{5c}$.

En algunos de esos compuestos de fórmula (I), R_5 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros en donde el grupo presenta unión a través de un átomo de nitrógeno, es decir,



en donde  es el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros y ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, y cuando el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros es pirrolidinilo, el grupo pirrolidinilo presenta unión a través del átomo de nitrógeno, y se denomina 1-pirrolidinilo:



1-pirrolidinilo

en donde ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , el Ocicloalquilo de C_{3-10} no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , el Ocicloalquilo de C_{3-10} está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{5a} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{5a} .

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5a} es halo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5a} es alquilo de C_{1-3} .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_5 está sustituido por dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono y se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5b} es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5b} es alquilo de C_{1-3} .

En algunos de esos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5c} es alquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{5c} es cicloalquilo de C_{3-6} .

Opción (b)(ii)

Alternativamente, en algunos de esos compuestos, R_5 es H y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos de esos compuestos, R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7

miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

Por ejemplo, R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

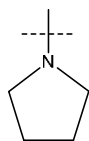
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es halo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo o etilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es alcoxi de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es haloalcoxi de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es Salquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es Shaloalquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , tal como ciclobutiloxi. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 es $NR_{6b}R_{6c}$.

En algunos compuestos de fórmula (I), R_6 es un grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros en donde el grupo presenta unión a través de un átomo de nitrógeno, es decir,



en donde  es el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros y ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, y cuando el grupo heterocicloalquilo de 4-7 miembros es pirrolidinilo, el grupo pirrolidinilo presenta unión a través del átomo de nitrógeno, y se denomina 1-pirrolidinilo:



1-pirrolidinilo

en donde ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_6 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , el Ocicloalquilo de C_{3-10} no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando

R_6 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_6 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , el Ocicloalquilo de C_{3-10} está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{6a} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_6 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros, el heterocicloalquilo de 4-7 miembros está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{6a} .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{6a} es halo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{6a} es alquilo de C_{1-3} .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_6 está sustituido por dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono y se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{6b} es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{6b} es alquilo de C_{1-3} .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{6c} es alquilo de C_{1-3} . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{6c} es cicloalquilo de C_{3-6} .

Opción (b)(iii)

Alternativamente, en algunos de esos compuestos R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros, tal como un anillo 5,8-dioxaespiro[3.4]octano.

Grupo R_8

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_8 es cicloalquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros, tal como pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo), 7-azanorbornanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo (por ejemplo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo), 6-azaespiro[2.5]octilo (por ejemplo, 6-azaespiro[2.5]octan-6-ilo) y 3-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octilo (por ejemplo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo), adecuadamente pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo). Otros ejemplos incluyen 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, (3a*R*,6a*S*)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-ilo, octahidro-2*H*-isoindol-2-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo, (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo, 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo y 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo.

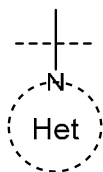
En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_8 es $NR_{8b}R_{8c}$.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8b} es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8b} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8b} es cicloalquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo o ciclopentilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8c} es H. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8c} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8c} es cicloalquilo de C_{3-6} tal como ciclopropilo o ciclopentilo.

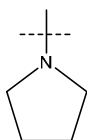
Por ejemplo, R_8 es $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$, tal como $N(CH_3)_2$ o $N(CH_3)(CH(CH_3)_2)$. Alternativamente, R_8 es $N(\text{ciclopropilo})_2$, $NMe(\text{ciclopropilo})$ o $NMe(\text{ciclopentilo})$.

En algunos compuestos de fórmula (I), R_8 es un grupo heterocicloalquilo de 4-8 miembros en donde el grupo presenta unión a través de un átomo de nitrógeno, es decir,



en donde  es el grupo heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros y ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

Por ejemplo, y cuando el grupo heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros es pirrolidinilo, el grupo pirrolidinilo presenta unión a través del átomo de nitrógeno, y se denomina 1-pirrolidinilo:



1-pirrolidinilo

en donde ----- indica la unión al resto del compuesto de fórmula (I).

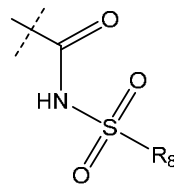
Los ejemplos de grupos heterocicloalquilo sustituidos que R_8 puede representar incluyen (3- CF_3)-pirrolidin-1-ilo, (2- CH_2OMe)-pirrolidin-1-ilo, (2- $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Me}$)-pirrolidin-1-ilo, (4- CF_3)-piperidin-1-ilo, (3- OMe)-piperidin-1-ilo, (3- OMe)-pirrolidin-1-ilo, (2- CF_3)-pirrolidin-1-ilo, (4- OMe)-piperidin-1-ilo, (3-diF)-piperidin-1-ilo, (3-diF)-pirrolidin-1-ilo, (3-diMe)-pirrolidin-1-ilo, (2,5-diMe)-pirrolidin-1-ilo, (4-F)-piperidin-1-ilo y (3-F)-pirrolidin-1-ilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_8 es cicloalquilo de C_{3-6} , el cicloalquilo de C_{3-6} no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros, el heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros no está sustituido. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_8 es cicloalquilo de C_{3-6} , el cicloalquilo de C_{3-6} está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{8a} . Por ejemplo, R_8 representa 1-metil-ciclopropilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros, el heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, uno o dos, por ejemplo, un) R_{8a} .

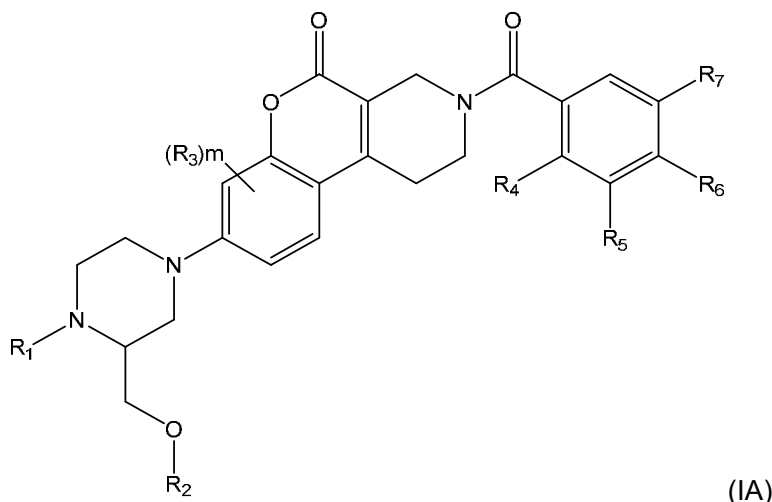
En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8a} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8a} es alquilo de C_{1-3} sustituido por OH tal como - CH_2OH . En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8a} es alquilo de C_{1-2} sustituido por Oalquilo de C_{1-2} tal como - CH_2OMe o $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{Me}$. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8a} es alcoxi de C_{1-3} tal como OMe. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8a} es halo tal como F. En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_{8a} es alquilo de C_{1-3} , tal como CF_3 .

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_8 está sustituido por dos grupos R_{8a} , tales como dos grupos metilo.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 y R_2 son metilo, m es 1 o 2, R_3 se selecciona de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro) tal como metilo, n es 1, y R_4 es fluoro, R_5

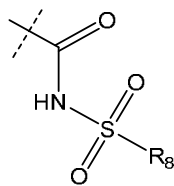


es Ocicloalquilo de C_{3-10} , tal como ciclobutiloxi, R_6 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros tal como 1-pirrolidinilo. En esos compuestos de fórmula (I), de manera adecuada R_4 presenta una unión orto a R_5 , es decir, compuestos de fórmula (IA) tal como se definirá a continuación:

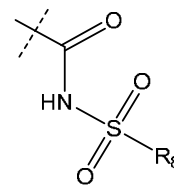


(IA)

en donde R_1 y R_2 son metilo, m es 1 o 2, R_3 se selecciona de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro) (por ejemplo, m es 1 p 2 y R_3 es metilo), R_4 es fluoro, R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} , tal como

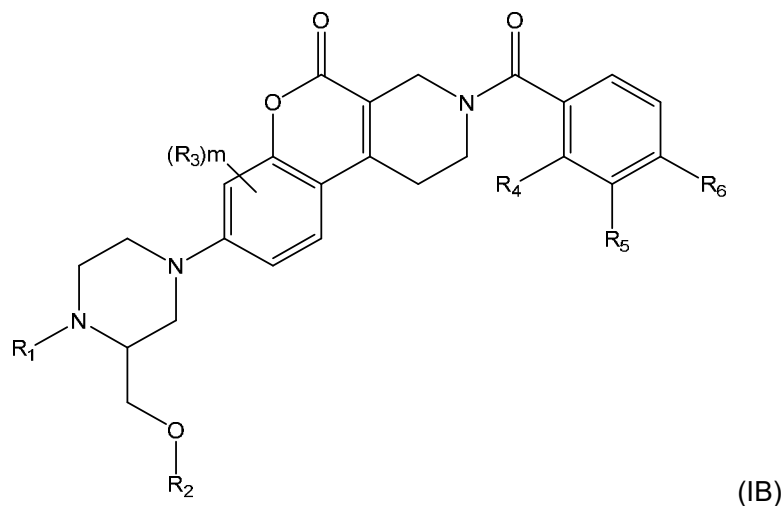


ciclobutiloxi, R_6 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros tal como 1-pirrolidinilo. Cuando m es 2, por ejemplo, una instancia de R_3 es metilo y la otra instancia es metilo o halo (por ejemplo, cloro). En otros compuestos adecuados de fórmula (I), R_1 y R_2 son metilo, m es 1 o 2, R_3 es metilo, n es 1, y R_4 es fluoro, R_5 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi y etoxi, o $NR_{5b}R_{5c}$, en donde R_{5b} y R_{5c} son



cada uno independientemente alquilo de C_{1-3} , tal como metilo, R_6 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} que está sustituido por

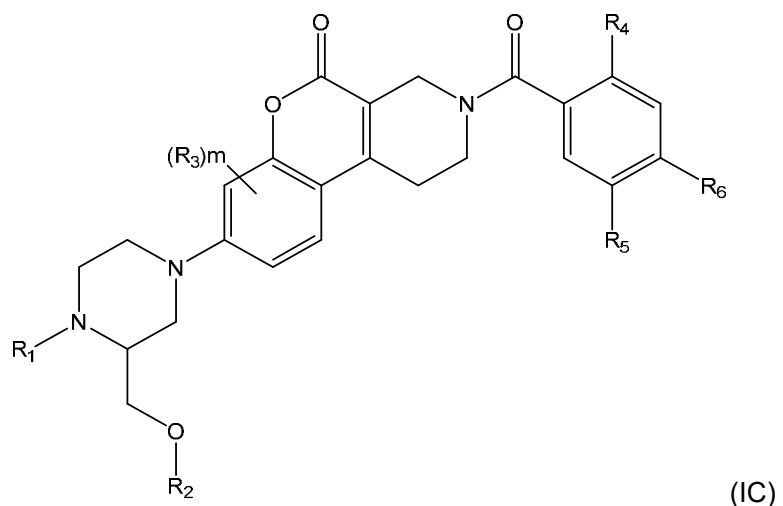
un R_{8a} en donde R_{8a} es alquilo de C_{1-3} . En esos compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi o etoxi, de manera adecuada, R_4 presenta unión orto a R_5 , es decir, compuestos de fórmula (IB) tal como se definirá a continuación:



(IB)

en donde R_1 y R_2 son metilo, m es 1 o 2, R_3 se selecciona de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro) (por ejemplo, m es 1 o 2 y R_3 es metilo), n es 1, R_4 es fluoro, R_5 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi y etoxi, o $NR_{5b}R_{5c}$, en donde R_{5b} y R_{5c} son cada uno independientemente alquilo de C_{1-3} , tal como metilo, R_6 es $-C(=O)NHSO_2R_8$ y R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros o cicloalquilo de C_{3-6} sustituido por un R_{8a} en donde R_{8a} es alquilo de C_{1-3} y R_5 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi o etoxi. Cuando m es 2, por ejemplo, una instancia de R_3 es metilo y la otra instancia es metilo o halo (por ejemplo, cloro).

En otros de esos compuestos adecuados de fórmula (I), y cuando R_5 es metoxi, etoxi, ciclopropiloxi o $NR_{5b}R_{5c}$ (por ejemplo, R_5 es $NR_{5b}R_{5c}$ (tal como NMe_2)), de manera adecuada, R_4 presenta unión para a R_5 , es decir, compuestos de fórmula (IC) tal como se definirá a continuación:



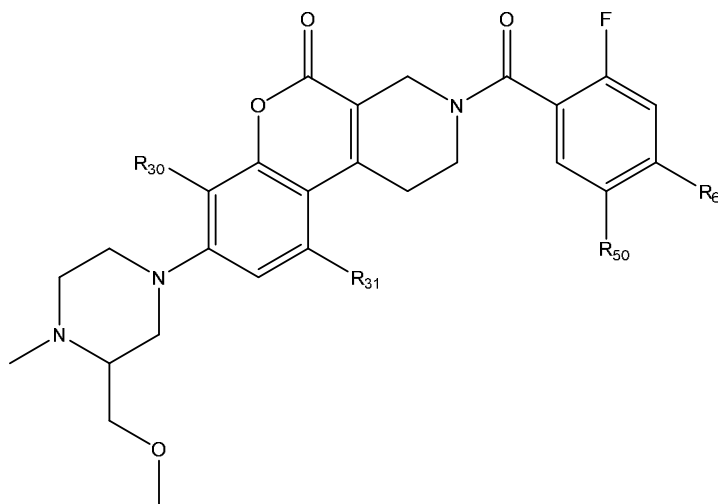
(IC)

en donde R_1 , R_2 , R_3 , m , R_4 y R_6 son como se definen en otras partes del presente documento y R_5 es metoxi, etoxi, ciclopropiloxi o $NR_{5b}R_{5c}$ (tal como NMe_2).

En compuestos de fórmula (IC) de manera adecuada:

R_1 es metilo, R_2 es metilo, m es 1 o 2 y de manera más adecuada 2, R_3 se selecciona de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro), R_4 es fluoro, R_5 es metoxi, etoxi, ciclopropiloxi o $NR_{5b}R_{5c}$ en donde R_{5b} y R_{5c} son cada uno metilo, R_6 es $-C(=O)NHSO_2R_8$ y R_8 es R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros que contiene un átomo de nitrógeno y en donde los grupos R_8 están conectados con el resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno. Cuando m es 2, por ejemplo, una instancia de R_3 es metilo y la otra instancia es metilo o halo (por ejemplo, cloro).

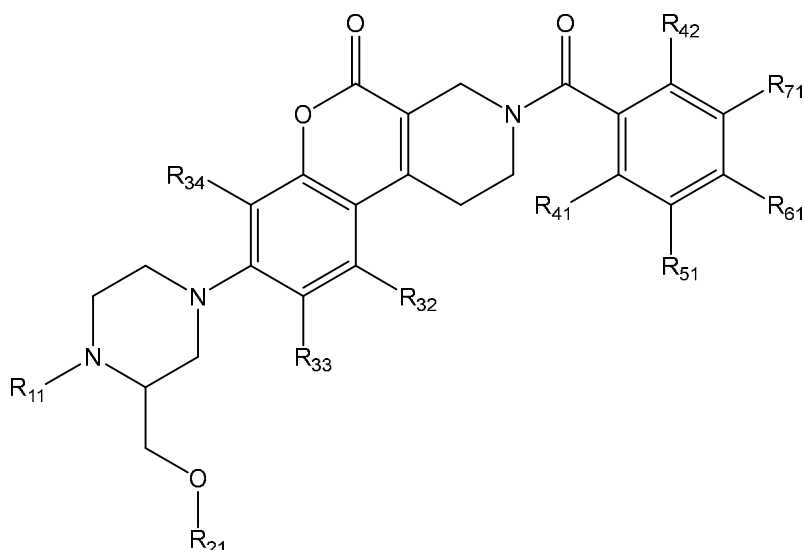
Algunos compuestos adecuados de fórmula (IC) son compuestos de fórmula (IC-1)



(IC-1)

en donde R_{50} es metoxi, etoxi, ciclopropiloxi o NMe_2 , R_6 es $-C(=O)NHSO_2R_8$ y R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros que contiene un átomo de nitrógeno y opcionalmente un átomo de oxígeno y en donde los grupos R_8 están conectados con el resto de la molécula a través de dicho átomo de nitrógeno y en donde dicho heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros puede estar opcionalmente sustituido por uno o dos grupos R_{8a} y en donde R_{30} y R_{31} se seleccionan independientemente de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro) y, por ejemplo, R_{30} es metilo y R_{31} es metilo o halo (por ejemplo, cloro). De manera adecuada en compuestos de fórmula (IC-1), R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros que contiene un átomo de nitrógeno y ningún otro heteroátomo. Por ejemplo, en compuestos de fórmula (IC-1), el grupo heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros no está sustituido por un grupo R_{8a} . En una modalidad R_{50} es metoxi. En una modalidad R_{50} es etoxi. En una modalidad R_{50} es ciclopropiloxi. En una modalidad R_{50} es NMe_2 .

La invención también proporciona compuestos de fórmula (ID):



(ID)

en donde:

R₁₁ es alquilo de C₁₋₄ o cicloalquilo de C₃₋₅;

R₂₁ es alquilo de C₁₋₄; o

R₁₁ y R₂₁ se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

R₃₂, R₃₃ y R₃₄ se seleccionan independientemente dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y halo siempre y cuando al menos uno de R₃₂, R₃₃ y R₃₄ sea H;

R₄₁ y R₄₂ se seleccionan independientemente dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃, halo, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, NR_{4a}R_{4b} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

en donde:

R_{4a} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃;

R_{4b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃;

siempre y cuando al menos uno de R₄₁, R₄₂ y R₇₁ sea H;

R₅₁, R₆₁ y R₇₁ se seleccionan independientemente dentro del grupo que consiste en -C(=O)NHSO₂R₈, H, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{5b}R_{5c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a};

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃, o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆;

o R₅₁ y R₆₁ se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros;

siempre y cuando uno y solo uno de R_{51} , R_{61} y R_{71} sea $-C(=O)NHSO_2R_8$,

y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $NR_{8b}R_{8c}$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} , en donde:

R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

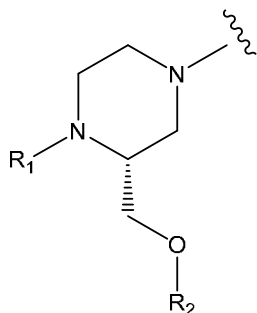
Los compuestos de fórmula (ID) son de utilidad de acuerdo con la invención tal como se prevé para los compuestos de fórmula (I).

En los compuestos de fórmula (ID), por ejemplo, R_{61} es $-C(=O)NHSO_2R_8$.

En compuestos de fórmula (ID), por ejemplo, R_{71} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

En los compuestos de fórmula (ID), por ejemplo, R_{41} , R_{42} y R_{71} se seleccionan independientemente de entre H y halo (tal como F o Cl). En una modalidad R_{41} es H, R_{42} es H y R_{71} es H. En una modalidad R_{41} es halo, por ejemplo, Cl o F, R_{42} es H y R_{71} es H. En una modalidad R_{41} es H, R_{42} es halo, por ejemplo, Cl o F (especialmente F) y R_{71} es H. En una modalidad R_{41} es H, R_{42} es H y R_{71} es halo, por ejemplo, Cl o F. En compuestos de fórmula (ID), de manera adecuada R_{33} es H. En compuestos de fórmula (ID), por ejemplo, R_{32} y R_{34} se seleccionan independientemente de entre metilo y halo (por ejemplo, cloro) y, por ejemplo, R_{34} es metilo y R_{32} es metilo o halo (por ejemplo, cloro).

En los compuestos de fórmula (I), (IA), (IB), (IC) y (IC-1), y de manera correspondiente para los compuestos de fórmula (ID), lo adecuado es que la estereoquímica alrededor del anillo piperazina sea la siguiente:



De manera adecuada, el compuesto de fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en cualquiera de los Ejemplos 1 a 180, o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

De manera adecuada, el compuesto de fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en cualquiera de los Ejemplos 1 a 270, por ejemplo, 181-270, o una sal y/o un solvato

farmacéuticamente aceptable de este.

De manera adecuada, el compuesto de fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en cualquiera de los Ejemplos 1 a 331, por ejemplo, 271-331, o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este.

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-3-fluoro-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida; y
 2-(((1*R*,3*S*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-3-fluoro-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-

1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 2-(((1*R*,3*S*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida; y
 (*R*)-2 ciclopropoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

(*R*)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida; y
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

(*R*)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-

tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-5-fluoro-2-(metoxi-*d*₃)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-etoxi-4-(10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(dimetilamino)-4-(10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-*N*-(*N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-5-fluorobenzamida; y
 (*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas.

De manera adecuada, el compuesto de Fórmula (I) se selecciona dentro del grupo que consiste en:

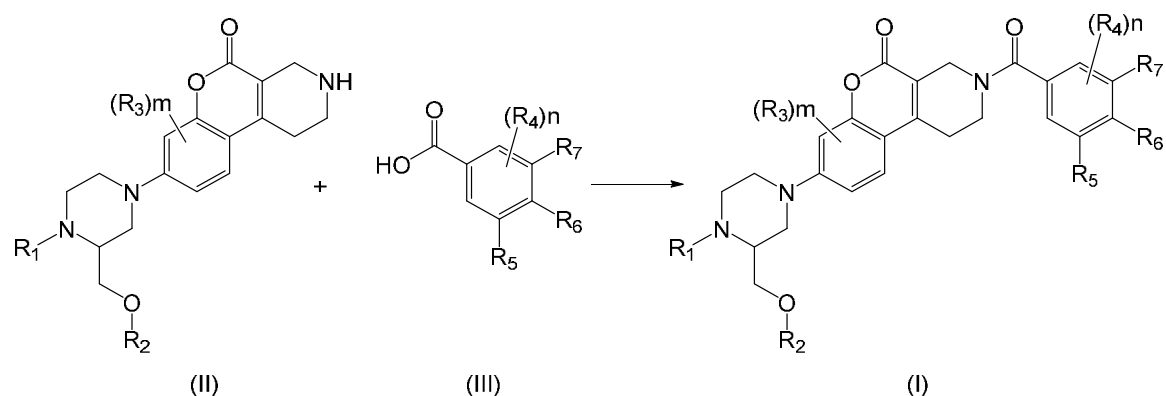
(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;
N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;
 (*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;
 (*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-*N*-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas.

La invención proporciona cada uno de los ejemplos de compuestos mencionados anteriormente (es decir, los Ejemplos 1-331) y sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de estos en todas las formas estereoisoméricas (tales como, por ejemplo, en la forma (S) en lugar de la forma (R) como se indicó anteriormente, haciendo referencia al estereocentro que implica la unión del resto $-\text{CH}_2\text{OR}_2$ al anillo piperazina), incluidas todas las mezclas de formas estereoisoméricas, tales como mezclas racémicas.

Los compuestos de fórmula (I) pueden sintetizarse como se mostrará en el esquema que sigue y como se mostrará en la sección de Ejemplos. Para cada esquema, las variables son las definidas anteriormente, a menos que se indique lo contrario.

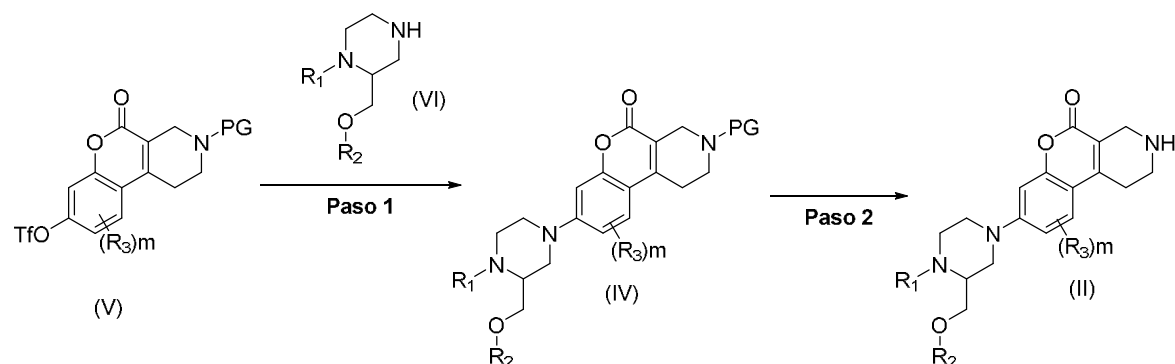
Esquema 1: Síntesis de compuestos de fórmula (I)



Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse acoplando el intermedio de amina (II) con ácido carboxílico (III) utilizando agentes de acoplamiento (tales como EDCI y HOBT) en presencia de una base orgánica (tal como TEA) en un disolvente (tal como DCM).

Los compuestos de fórmula (II) y fórmula (III) pueden sintetizarse, por ejemplo, como se establecerá en la sección de Ejemplos más adelante, o de acuerdo con los Esquemas que siguen.

Esquema 2: Síntesis de compuestos de fórmula (II)



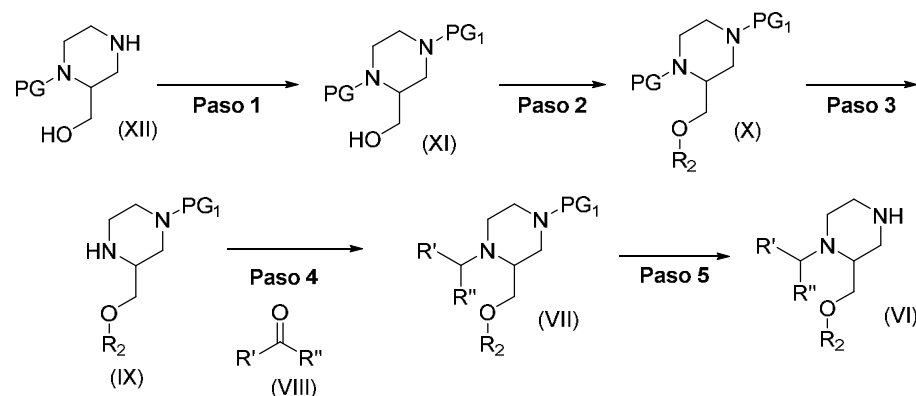
en donde R_1 , R_2 , R_3 y m se definen en otra parte del presente documento y PG es un grupo protector de nitrógeno. Los compuestos de fórmula (V) pueden prepararse de acuerdo con la

literatura (tal como la solicitud de patente de Daiichi Sankyo mencionada anteriormente).

Paso 1: Los compuestos de fórmula (V) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (VI) en condiciones de reacción catalizadas por paladio para formar compuestos de fórmula (IV).

Paso 2: El grupo protector de nitrógeno se retira en condiciones de desprotección convencionales que son conocidas por la persona experta en la técnica, para proporcionar compuestos de fórmula (II). Por ejemplo, si el PG es Boc, este grupo puede retirarse en condiciones ácidas tales como HCl en 1,4-dioxano, entre otros métodos conocidos tales como los descritos en el presente documento.

Esquema 3: Síntesis de compuestos de fórmula (VI)



donde R_2 se define en otra parte del presente documento, $-\text{CH}(R')(R'')$ corresponde a R^1 , y PG y PG_1 son grupos protectores de nitrógeno ortogonales.

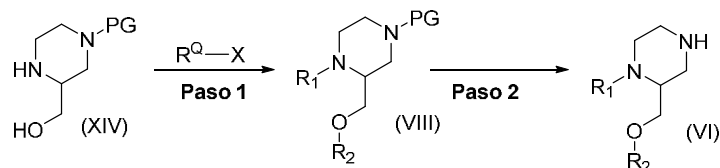
Paso 1: Los compuestos de fórmula (XII) se hacen reaccionar con $\text{PG}_1\text{-X}$ (en donde X es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, cloro) para proporcionar compuestos de fórmula (XI).

Paso 2: Los compuestos de fórmula (XI) se hacen reaccionar con haluro de alquilo $\text{R}_2\text{-X}_1$ en donde X_1 es un grupo saliente tal como bromo, yodo o tosilo, para proporcionar compuestos de fórmula (X).

Paso 3: El PG se retira de los compuestos de fórmula (X) en condiciones de desprotección convencionales que son conocidas por la persona experta en la técnica, para proporcionar compuestos de fórmula (IX). Por ejemplo, si el PG es Boc, este grupo puede retirarse en condiciones ácidas tales como TFA en DCM, entre otros métodos conocidos tales como los descritos en el presente documento.

Paso 4: Los compuestos de fórmula (IX) experimentan una aminación reductora con compuestos de fórmula (VIII) en condiciones de aminación reductora convencionales (tales como $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ en acetonitrilo y agua) para proporcionar compuestos de fórmula (VII). Dado que $-\text{CH}(R')(R'')$ corresponde a R^1 , R' y R'' pueden ser independientemente H o alquilo de C_{1-3} , o unirse para formar un anillo cicloalquilo de C_{3-5} .

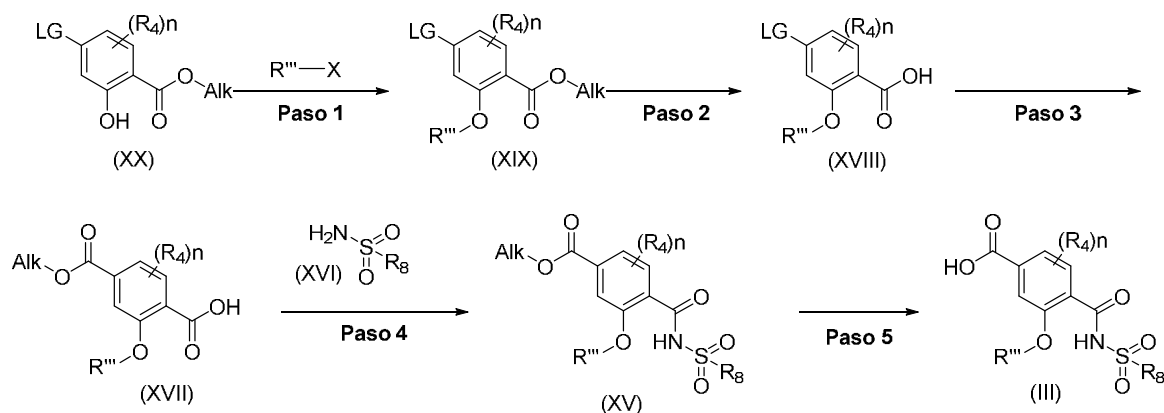
Paso 5: El PG_1 se retira de los compuestos de fórmula (VII) en condiciones de desprotección convencionales que son conocidas por la persona experta en la técnica, para proporcionar compuestos de fórmula (VI). Por ejemplo, si el PG_1 es Cbz, este grupo puede retirarse en condiciones de hidrogenación tales como Pd/C, H_2 en MeOH, entre otros métodos conocidos.

Esquema 4: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (VI)

en donde R^Q es R_1 y R_2 , el PG es un grupo protector de nitrógeno, y X es un grupo saliente tal como bromo, yodo o tosilo. Esta ruta puede utilizarse cuando R_1 es igual que R_2 .

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XIV) se hacen reaccionar con R^Q-X en donde $R^Q = R_1 = R_2$ en condiciones básicas tales como NaH/THF o N-metil-2-pirrolidona, para proporcionar compuestos de fórmula (VIII).

Paso 2: El grupo protector de nitrógeno se retira en condiciones de desprotección convencionales que son conocidas por la persona experta en la técnica, para proporcionar compuestos de fórmula (VI). Por ejemplo, si el PG es Boc, este grupo puede retirarse en condiciones ácidas tales como HCl en 1,4-dioxano o EtOAc, entre otros métodos conocidos tales como los descritos en el presente documento.

Esquema 5: Método A para preparar compuestos de fórmula (III) cuando R_5 es OR''' y R_7 está ausente

en donde R_4 , n y R_8 se definen en otra parte del presente documento, R''' es alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} o cicloalquilo de C_{3-10} , Alk es alquilo de C_{1-4} , LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo, y X es halo u OH.

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XX) se hacen reaccionar con $R'''-X$ en condiciones de reacción S_N2 (X es halo, tal como cloro o bromo) en presencia de una base, tal como CS_2CO_3 en condiciones de reacción de Mitsunobu o DMA (X es OH) en presencia de DIAD, PPh_3 , en un disolvente tal como THF, para proporcionar compuestos de fórmula (XIX).

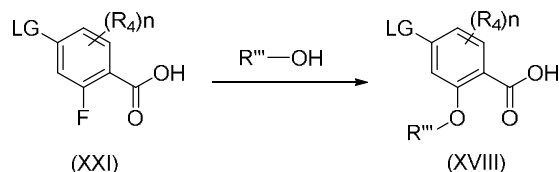
Paso 2: El éster de alquilo en compuestos de fórmula (XIX) se hidroliza en condiciones básicas (tales como LiOH en MeOH/ H_2O) para proporcionar ácidos carboxílicos de fórmula (XVIII).

Paso 3: Los compuestos de fórmula (XVIII) se carbonilan en condiciones catalizadas por paladio para proporcionar compuestos de fórmula (XVII), por ejemplo, catalizador de Pd, una base tal como TEA, CO, un alcohol, por ejemplo, EtOH y DMA.

Paso 4: Los compuestos de fórmula (XVII) se acoplan con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones de acoplamiento convencionales (tales como EDCI, DMAP y DCM, u otras condiciones descritas en el presente documento) para proporcionar compuestos de fórmula (XV).

Paso 5: La hidrólisis del éster de alquilo en compuestos de fórmula (XV), por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH en MeOH/H₂O proporciona compuestos de fórmula (III). Para el Método A, también es posible intercambiar los Pasos 3 y 4.

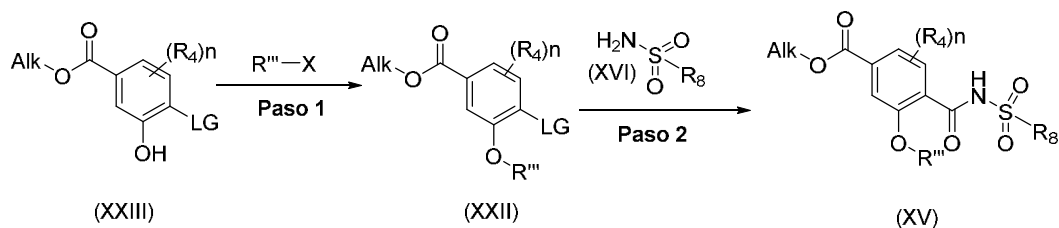
Esquema 6: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (XVIII) cuando R₅ es OR'''



en donde R₄ y n son tal como se definen en otra parte del presente documento, R''' es alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃ o cicloalquilo de C₃₋₁₀, y LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo.

Los compuestos de fórmula (XXI) se hacen reaccionar con R'''-OH en condiciones básicas (por ejemplo, NaH en DMF) para proporcionar compuestos de fórmula (XVIII).

Esquema 7: Método B para preparar compuestos de fórmula (III) cuando R₅ es OR''', y R₈ es un grupo enlazado a N tal como N(alquilo de C₁₋₃)₂ o un heterocicloalquilo de 4-8 miembros enlazado a N y R₇ está ausente



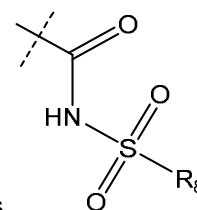
en donde R₄ y n se definen en otra parte del presente documento, R''' es alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃ o cicloalquilo de C₃₋₁₀, Alk es alquilo de C₁₋₄, LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo, y X es halo u OH.

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XXIII) se hacen reaccionar con R'''-X en condiciones de reacción S_N2 (X es halo, tal como cloro o bromo) en presencia de una base, tal como Cs₂CO₃ en condiciones de reacción de Mitsunobu o DMA (X es OH) en presencia de DIAD, PPh₃, en un disolvente tal como THF, para proporcionar compuestos de fórmula (XXII).

Paso 2: Los compuestos de fórmula (XXII) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones de reacción catalizadas por paladio (tales como el paladaciclo de Herrmann, [(tBu)₃PH]BF₄, Mo(CO)₆, DBU y 1,4-dioxano) para proporcionar compuestos de fórmula (XV).

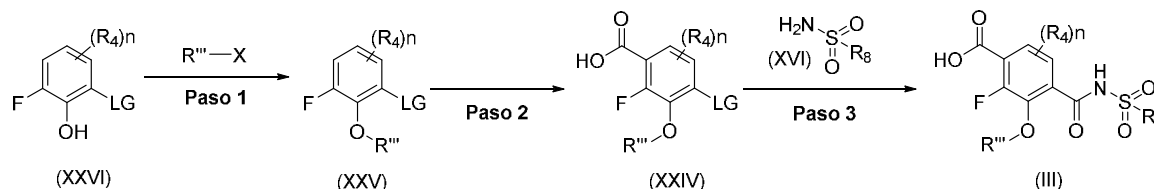
Los compuestos de fórmula (XV) pueden convertirse en compuestos de fórmula (III) utilizando los métodos descritos en el presente documento.

Es posible hidrolizar el éster de alquilo en compuestos de fórmula (XXII) antes de realizar el Paso 2. Esta ruta también puede utilizarse para sintetizar compuestos de fórmula (III) que sean



precursores de compuestos de fórmula (I) en donde R_5 es H, R_6 es $-OR'''$, y R_7 es

Esquema 8: Método C para preparar compuestos de fórmula (III) en donde al menos un R_4 es fluoro, R_5 es OR''' , y R_7 está ausente y R_8 es un grupo enlazado a N tal como $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$ o un heterocicloalquilo de 4-8 miembros enlazado a N



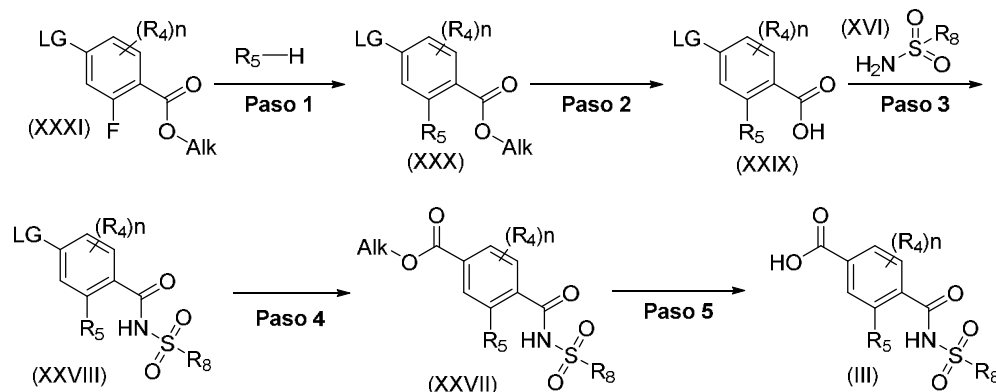
en donde R_4 y n se definen en otra parte del presente documento, R''' es alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} o cicloalquilo de C_{3-10} , Alk es alquilo de C_{1-4} , LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo, y X es halo u OH.

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XXVI) se hacen reaccionar con $R'''-X$ en condiciones de reacción S_N2 (X es halo, tal como cloro o bromo) en presencia de una base, tal como CS_2CO_3 en condiciones de reacción de Mitsunobu o DMA (X es OH) en presencia de DIAD, PPh_3 , en un disolvente tal como THF, para proporcionar compuestos de fórmula (XXV).

Paso 2: Los compuestos de fórmula (XXV) pueden carbonilarse usando una base fuerte tal como LDA, CO_2 en THF para proporcionar compuestos de fórmula (XXIV).

Paso 3: Los compuestos de fórmula (XXIV) se hacen reaccionar con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones de reacción catalizadas por paladio (tales como el paladaciclo de Herrmann, $[(tBu)_3PH]BF_4$, $Mo(CO)_6$, DBU y 1,4-dioxano) para proporcionar compuestos de fórmula (III).

Esquema 9: Método D para preparar compuestos de fórmula (III) cuando R_5 es un grupo enlazado a N tal como $NR_{5b}R_{5c}$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N y R_7 está ausente



en donde R_4 , R_8 , n se definen en otra parte del presente documento, R_5 es un grupo enlazado a N tal como $NR_{5b}R_{5c}$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N, Alk es alquilo de C_1 .

4, LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo, y X es halo u OH.

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XXXI) se hacen reaccionar con R_5-H en condiciones básicas tales como K_2CO_3 y KI en DMSO, para proporcionar compuestos de fórmula (XXX).

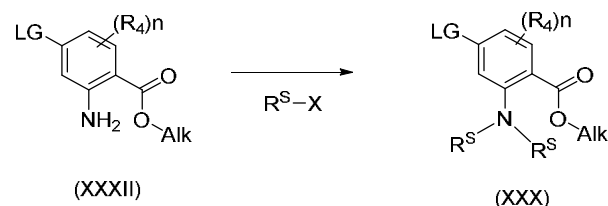
Paso 2: El éster de alquilo en compuestos de fórmula (XXX) se hidroliza, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH, MeOH/THF/ H_2O , para proporcionar compuestos de fórmula (XXIX).

Paso 3: Los compuestos de fórmula (XXIX) se acoplan con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones tales como HATU, DIPEA, NaH en DMF u otras condiciones descritas en el presente documento para proporcionar compuestos de fórmula (XXVIII).

Paso 4: Los compuestos de fórmula (XXVIII) pueden carbonilarse en condiciones de reacción catalizadas por paladio (tales como catalizador de Pd, KOAc, CO y un alcohol tal como EtOH) para proporcionar compuestos de fórmula (XXVII).

Paso 5: El éster de alquilo en compuestos de fórmula (XXVII) se hidroliza, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH, MeOH/THF/ H_2O , para proporcionar compuestos de fórmula (III).

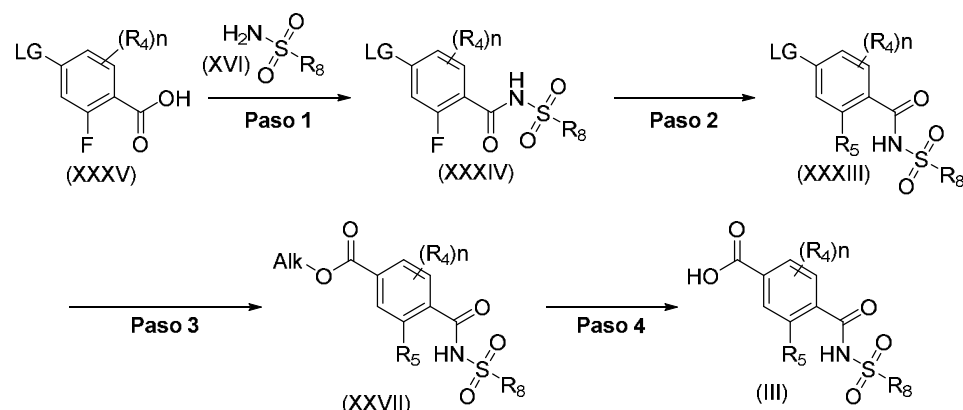
Esquema 10: Síntesis alternativa de (XXX) cuando R_5 es $NR_{5b}R_{5c}$, y R_{5b} y R_{5c} son iguales



en donde R_4 y n se definen en otra parte del presente documento, $R^S = R_{5b} = R_{5c}$, Alk es alquilo de C_{1-4} , LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo, y X es halo, tal como cloro o bromo.

Los compuestos de fórmula (XXXII) se hacen reaccionar con R^S-X en condiciones básicas (tales como NaH en DMF) para proporcionar compuestos de fórmula (XXX).

Esquema 11: Método E para preparar compuestos de fórmula (III) cuando R_5 es un grupo enlazado a N tal como $NR_{5b}R_{5c}$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N y R_7 está ausente



en donde R_4 , R_8 , n se definen en otra parte del presente documento, R_5 es un grupo enlazado a

N tal como $\text{NR}_{5b}\text{R}_{5c}$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N, Alk es alquilo de C_{1-4} y LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo.

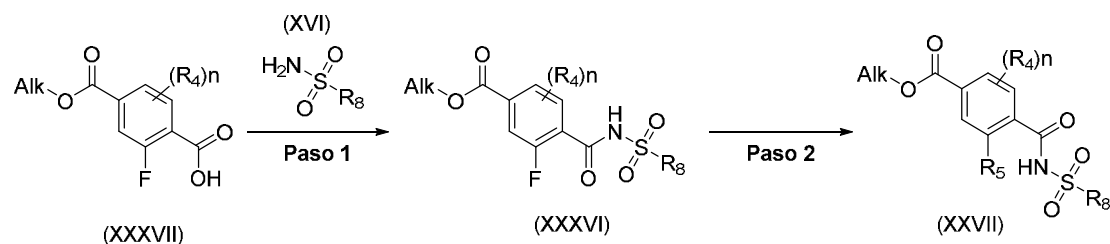
Paso 1: Los compuestos de fórmula (XXXV) se acoplan con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones de acoplamiento tales como HATU, DIPEA, NaH en DMF u otras condiciones descritas en el presente documento para proporcionar compuestos de fórmula (XXXIV).

Paso 2: Los compuestos de fórmula (XXXIV) se hacen reaccionar con $\text{R}_5\text{-H}$ en condiciones básicas tales como K_2CO_3 y KI en DMSO (u otras condiciones descritas en el presente documento), para proporcionar compuestos de fórmula (XXXIII).

Paso 3: Los compuestos de fórmula (XXXIII) pueden carbonilarse en condiciones de reacción catalizadas por paladio (tales como catalizador de Pd, KOAc, CO y un alcohol tal como EtOH) para proporcionar compuestos de fórmula (XXVII).

Paso 4: El éster de alquilo en compuestos de fórmula (XXVII) se hidroliza, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH, MeOH/THF/ H_2O , para proporcionar compuestos de fórmula (III).

Esquema 12: Método F para preparar compuestos de fórmula (III) cuando R_5 es un grupo enlazado a N tal como $\text{NR}_{5b}\text{R}_{5c}$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N y R_7 está ausente



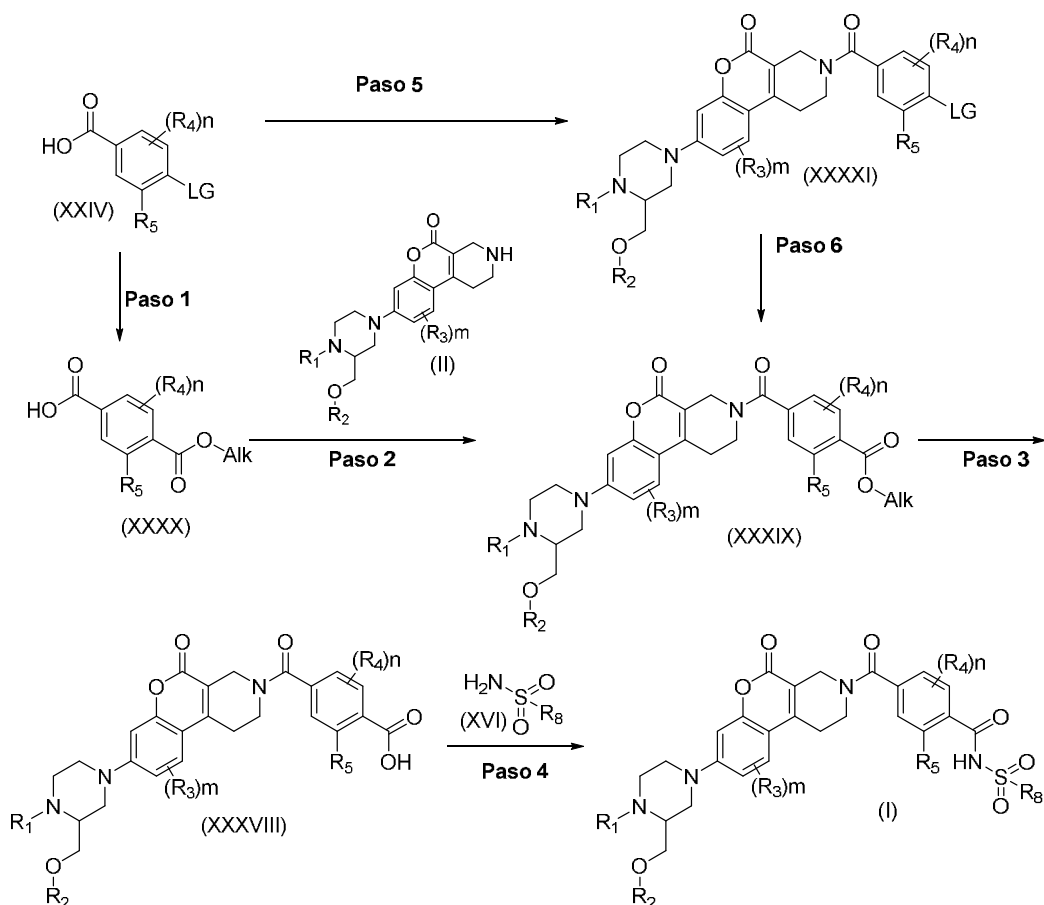
en donde R_4 , R_8 , n se definen en otra parte del presente documento, R_5 es un grupo enlazado a N tal como $\text{NR}_{5b}\text{R}_{5c}$ o un heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N, y Alk es alquilo de C_{1-4} .

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XXXVII) se acoplan con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones de acoplamiento tales como HATU, DIPEA, NaH en DMF u otras condiciones descritas en el presente documento para proporcionar compuestos de fórmula (XXXVI).

Paso 2: Los compuestos de fórmula (XXXVI) se hacen reaccionar con $\text{R}_5\text{-H}$ en condiciones básicas tales como DIPEA en DMSO u otras condiciones descritas en el presente documento, para proporcionar compuestos de fórmula (XXVII). Los compuestos de fórmula (XXVII) pueden convertirse en compuestos de fórmula (III) tal como se describe en el presente documento.

Los compuestos de fórmula (III) y los intermedios relacionados en los que R_7 no está ausente pueden prepararse mediante la adaptación de los Esquemas 5, 7, 8, 9, 11 y 12, lo cual está dentro del conocimiento de una persona experta.

Esquema 13: Síntesis alternativa de compuestos de fórmula (I) en los que R_7 está ausente



en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , n y m se definen en otra parte del presente documento, Alk es alquilo de C_{1-4} y LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo.

Paso 1: Los compuestos de fórmula (XXIV) pueden carbonilarse en condiciones de reacción catalizadas por paladio (tales como catalizador de Pd, TEA, CO, un alcohol tal como EtOH y DMA) para proporcionar compuestos de fórmula (XXXX).

Paso 2: Los compuestos de fórmula (XXXX) se acoplan con compuestos de fórmula (II) en condiciones de acoplamiento convencionales (tales como EDCI, HOBt, DIPEA y DCM, u otras condiciones descritas en el presente documento) para proporcionar compuestos de fórmula (XXXIX).

Paso 3: El éster de alquilo en compuestos de fórmula (XXXIX) se hidroliza, por ejemplo, en condiciones básicas, por ejemplo, LiOH, MeOH/THF/ H_2O , para proporcionar compuestos de fórmula (XXXVIII).

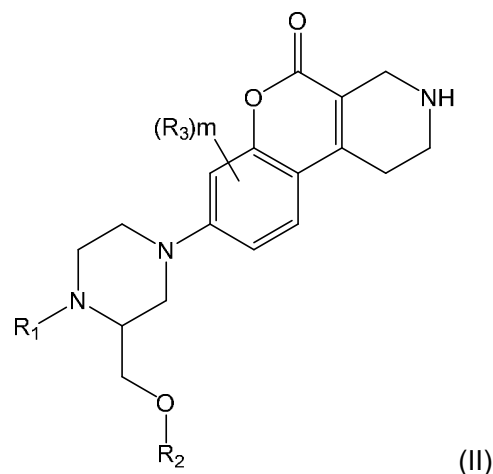
Paso 4: Los compuestos de fórmula (XXXVIII) se acoplan con compuestos de fórmula (XVI) en condiciones de acoplamiento convencionales (tales como EDCI, DMAP y DCM, u otras condiciones descritas en el presente documento) para proporcionar compuestos de fórmula (I). Alternativamente, los **Pasos 5 y 6** pueden usarse para convertir compuestos de fórmula (XXIV) en (XXXIX). El **Paso 5** es una reacción de acoplamiento como la del Paso 2 en el Esquema 13, y el **Paso 6** es una carbonilación como la del Paso 1 en el Esquema 13.

Los compuestos de fórmula (I) en los que R_7 no está ausente pueden prepararse mediante la

adaptación del Esquema 13, lo cual está dentro del conocimiento de una persona experta.

La invención proporciona nuevos intermediarios como un aspecto de la invención.

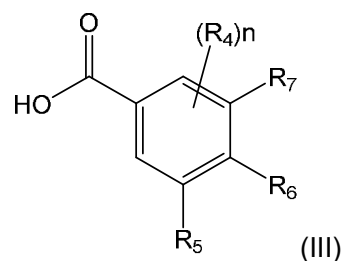
Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (II):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definen en otra parte del presente documento.

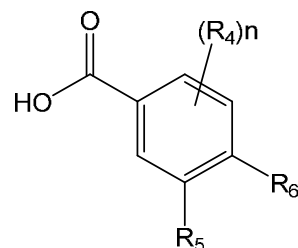
La invención también proporciona un compuesto de fórmula (III):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definen en otra parte del presente documento. En particular, R_5 puede ser un grupo enlazado a O tal como alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} u Ocicloalquilo de C_{3-10} o un grupo enlazado a N tal como $NR_{5b}R_{5c}$ o heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N.

En algunos compuestos adecuados de fórmula (III), el compuesto de fórmula (III) tiene la siguiente estructura:

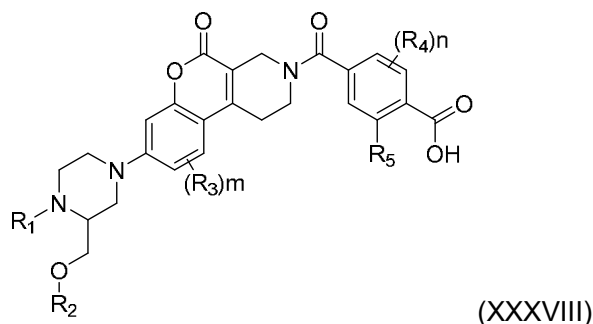


o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_4 , R_5 , R_6 y n son como se definen en otra parte del presente documento. En particular, R_5 puede ser un grupo enlazado a O tal como alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} u Ocicloalquilo de C_{3-10} o un grupo enlazado a N tal como $NR_{5b}R_{5c}$ o heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado

a N.

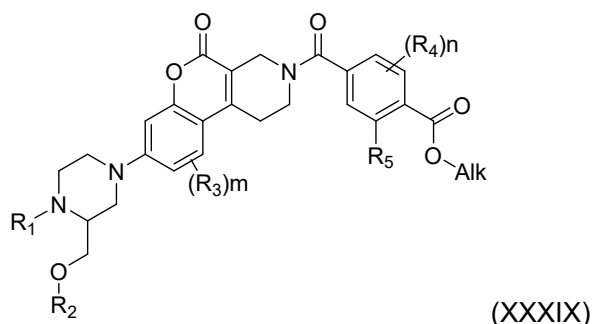
La invención también proporciona un compuesto de fórmula (XXXVIII):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n y m se definen en otra parte del presente documento.

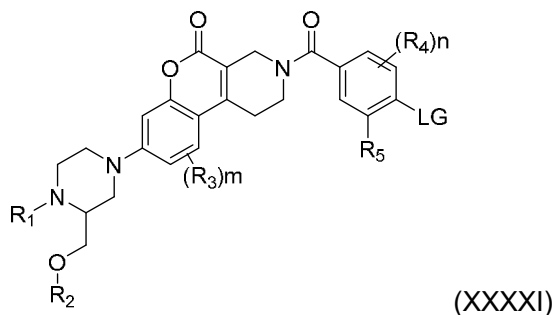
La invención también proporciona un compuesto de fórmula (XXXIX):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n y m se definen en otra parte del presente documento, y Alk es alquilo de C_{1-4} .

La invención también proporciona un compuesto de fórmula (XXXXI):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , n y m se definen en otra parte del presente documento, y LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo.

Se apreciará que, para uso terapéutico, las sales de los compuestos de fórmula (I) deben ser farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas resultarán evidentes para las personas expertas en la técnica. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición de ácido, de manera adecuada sales de compuestos de la invención que comprenden un grupo básico tal como un grupo amino, formado con ácidos inorgánicos, por

ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico o ácido fosfórico. También se incluyen sales formadas con ácidos orgánicos, por ejemplo, ácido succínico, ácido maleico, ácido acético, ácido fumárico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido naftalenosulfónico y ácido 1,5-naftalenodisulfónico. Se pueden usar otras sales, por ejemplo, oxalatos o formiatos, por ejemplo, en el aislamiento de compuestos de fórmula (I) y se incluyen dentro del alcance de la presente invención, como las sales de adición básicas tales como sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, cinc, magnesio y otros metales.

También se pueden formar sales farmacéuticamente aceptables con bases orgánicas tales como aminas básicas, por ejemplo, con amoníaco, meglumina, trometamina, piperazina, arginina, colina, dietilamina, benzatina o lisina.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en forma de una sal, tal como una sal farmacéuticamente aceptable. Alternativamente, se proporciona un compuesto de fórmula (I). Cuando el compuesto contiene un grupo básico además del ácido libre, puede ser zwitteriónico.

De manera adecuada, el compuesto de fórmula (I) no se encuentra en forma de sal, es decir, no se encuentra en forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

De manera adecuada, cuando el compuesto de fórmula (I) se encuentra en forma de sal, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal de adición básica tal como una sal de carboxilato formada con un metal del grupo 1 (por ejemplo, una sal de sodio o potasio), un metal del grupo 2 (por ejemplo, una sal de magnesio o calcio) o una sal de amonio de una amina básica (por ejemplo, una sal de NH_4^+), tal como una sal de sodio.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse en forma cristalina o no cristalina y, si son cristalinos, pueden solvatarse opcionalmente, por ejemplo, como el hidrato. La presente invención incluye dentro de su alcance solvatos estequiométricos (por ejemplo, hidratos), así como compuestos que contienen cantidades variables de disolvente (por ejemplo, agua). De manera adecuada, el compuesto de fórmula (I) no es un solvato.

La invención se extiende a un derivado farmacéuticamente aceptable de este, tal como un profármaco farmacéuticamente aceptable de compuestos de fórmula (I). Los profármacos típicos de compuestos de fórmula (I) que comprenden un ácido carboxílico incluyen derivados de ésteres (por ejemplo, éster de alquilo de C_{1-6} , por ejemplo, éster de alquilo de C_{1-4}) de estos. Por lo tanto, en una modalidad, el compuesto de fórmula (I) se proporciona como un profármaco farmacéuticamente aceptable. En otra modalidad, el compuesto de fórmula (I) no se proporciona como un profármaco farmacéuticamente aceptable.

Debe entenderse que la presente invención abarca todos los isómeros de compuestos de fórmula (I), incluidas todas las formas geométricas, tautoméricas y ópticas, y sus mezclas (por ejemplo, mezclas racémicas). En particular, la invención se extiende a todas las formas tautoméricas de los compuestos de fórmula (I). Cuando están presentes centros quirales

adicionales en los compuestos de fórmula (I), la presente invención incluye dentro de su alcance todos los diastereoisómeros posibles, incluidas las mezclas de estos. Las diferentes formas isoméricas pueden separarse o resolverse unas de otras mediante métodos convencionales, o cualquier isómero proporcionado puede obtenerse mediante métodos sintéticos convencionales o mediante síntesis estereoespecífica o asimétrica.

La presente invención incluye todas las formas isotópicas de los compuestos que se proporcionan en el presente documento, ya sea en una forma (i) en donde todos los átomos de un número atómico determinado tienen un número de masa (o mezcla de números de masa) que predomina en la naturaleza (a lo que se hace referencia en el presente documento como la “forma isotópica natural”) o (ii) en donde uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero un número de masa diferente del número de masa de átomos que predomina en la naturaleza (a lo que se hace referencia en el presente documento como una “forma isotópica variante no natural”). Se entiende que un átomo puede existir naturalmente como una mezcla de números de masa. La expresión “forma isotópica variante no natural” también incluye modalidades en las que la proporción de un átomo de número atómico determinado que tiene un número de masa que se encuentra menos comúnmente en la naturaleza (a lo que se hace referencia en el presente documento como un “isótopo no común”) se ha incrementado en relación con el que es de origen natural, por ejemplo, hasta el nivel de >20 %, >50 %, >75 %, >90 %, >95 % o >99 % por número de átomos de ese número atómico (se hace referencia a esta última modalidad como una “variante con enriquecimiento isotópico para”). La expresión “forma isotópica variante no natural” también incluye modalidades en las que la proporción de un isótopo poco común se ha reducido en relación con la que se produce de forma natural. Las formas isotópicas pueden incluir formas radiactivas (es decir, incorporan radioisótopos) y formas no radiactivas. Las formas radiactivas serán típicamente formas variantes enriquecidas isotópicamente.

Por lo tanto, una forma isotópica variante no natural de un compuesto puede contener uno o más isótopos artificiales o poco comunes, como el deuterio (^2H o D), el carbono 11 (^{11}C), el carbono 13 (^{13}C), el carbono 14 (^{14}C), nitrógeno-13 (^{13}N), nitrógeno-15 (^{15}N), oxígeno-15 (^{15}O), oxígeno-17 (^{17}O), oxígeno-18 (^{18}O), fósforo-32 (^{32}P), azufre-35 (^{35}S), cloro-36 (^{36}Cl), cloro-37 (^{37}Cl), fluoro-18 (^{18}F) yodo-123 (^{123}I), yodo-125 (^{125}I) en uno o más átomos o puede contener una proporción aumentada de dichos isótopos en comparación con la proporción que predomina en la naturaleza en uno o más átomos.

Las formas isotópicas variantes no naturales que comprenden radioisótopos pueden utilizarse, por ejemplo, para estudios de distribución de fármacos y/o tejido de sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son particularmente útiles para este fin en vista de su facilidad de incorporación y sus rápidos medios de detección. Las formas isotópicas variantes no naturales que incorporan deuterio, es decir, ^2H o D, pueden proporcionar ciertas ventajas terapéuticas como resultado de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo,

una mayor semivida *in vivo* o una reducción de los requisitos de dosificación, y, por ende, pueden preferirse en algunas circunstancias. Además, se pueden preparar formas isotópicas variantes no naturales que incorporen isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , y serían útiles en los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET, por su sigla en inglés) para examinar la ocupación de los receptores de sustrato.

En una modalidad, los compuestos de fórmula (I) se proporcionan en una forma isotópica natural. En una modalidad, los compuestos de fórmula (I) se proporcionan en una forma isotópica variante no natural. En una modalidad específica, la forma isotópica variante no natural es una forma en la que se incorpora deuterio (es decir, ^2H o D) donde se especifica hidrógeno en la estructura química en uno o más átomos de un compuesto de fórmula (I). En una modalidad, los átomos de los compuestos de fórmula (I) se encuentran en una forma isotópica que no es radiactiva. En una modalidad, uno o más átomos de los compuestos de fórmula (I) se encuentran en una forma isotópica que es radiactiva. De manera adecuada, los isótopos radiactivos son isótopos estables. De manera adecuada, la forma isotópica variante no natural es una forma farmacéuticamente aceptable.

En una modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en el que un único átomo del compuesto existe en una forma isotópica variante no natural. En otra modalidad, se proporciona un compuesto de fórmula (I) en el que dos o más átomos existen en una forma isotópica variante no natural.

Las formas variantes isotópicas no naturales pueden prepararse generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por las personas expertas en la técnica o mediante procesos descritos en el presente documento, por ejemplo, procesos análogos a los descritos en los ejemplos adjuntos para preparar formas isotópicas naturales. Por lo tanto, las formas variantes isotópicas no naturales podrían prepararse usando reactivos variantes isotópicamente apropiados (o marcados) en lugar de los reactivos normales empleados en los Ejemplos. Dado que los compuestos de fórmula (I) están destinados al uso en composiciones farmacéuticas, se entenderá fácilmente que cada uno de ellos se proporciona preferiblemente en forma considerablemente pura, por ejemplo, con una pureza de al menos 60 %, de manera más adecuada con una pureza de al menos 75 % y preferiblemente una pureza de al menos 85 %, especialmente al menos 98 % (los % son en peso por peso). Pueden usarse preparaciones impuras de los compuestos para preparar las formas más puras usadas en las composiciones farmacéuticas.

Indicaciones terapéuticas

Dirigirse a MTHFD2 y opcionalmente también a MTHFD1 D/C-d con inhibidores específicos presenta un enfoque novedoso y auspicioso para regular la vía de 1C en la autoinmunidad, la inflamación y el cáncer con potencial para un perfil de seguridad mejorado en comparación con agentes clínicamente validados como el MTX que bloquean el metabolismo de 1C de manera más amplia. La inhibición selectiva de MTHFD2 representa una opción particularmente atractiva

para la autoinmunidad con el potencial de dirigirse muy específicamente a los linfocitos activados que orquestan la inflamación y el daño tisular.

Los compuestos de fórmula (I) son de uso terapéutico, particularmente para tratar o prevenir enfermedades proliferativas tales como enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer. El Ejemplo biológico 1 muestra que los compuestos de la invención tienen actividad inhibidora contra la MTHFD2. Ciertos ejemplos muestran una actividad inhibidora comparable contra MTHFD2 y MTHFD1 D/C-d, por lo tanto, se espera que ciertos compuestos de fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que sería beneficioso dirigirse a MTHFD2 y MTHFD1 D/C-d. Actividad comparable significa que la selectividad para dirigirse a MTHFD2 en lugar de MTHFD1 D/C-d es de menos de 3 veces (por ejemplo, como muestran los valores de relación en la Tabla 1), es decir, la IC_{50} para MTHFD1 D/C-d es menos de 3 veces mayor que la IC_{50} para MTHFD2. Ciertos otros ejemplos son selectivos (por ejemplo, tienen una selectividad de 3 a 30 veces o >30 veces) con respecto a MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d (por ejemplo, como muestran los valores de relación en la Tabla 1, es decir, el valor de la IC_{50} para MTHFD1 D/C-d es 3 veces o más el valor de la IC_{50} para MTHFD2) y, por lo tanto, se espera que determinados compuestos de fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que sería beneficioso dirigirse a MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d. Ciertos otros ejemplos son selectivos (por ejemplo, tienen una selectividad de 30 a 600 veces) con respecto a MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d (por ejemplo, como muestran los valores de relación en la Tabla 1, es decir, el valor de la IC_{50} para MTHFD1 D/C-d es 30 veces o más el valor de la IC_{50} para MTHFD2) y, por lo tanto, se espera que determinados compuestos de fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de enfermedades en las que sería beneficioso dirigirse a MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d.

La referencia a dirigirse a MTHFD1 en todo el presente documento es intercambiable con dirigirse a MTHFD1 D/C-d. El Ejemplo biológico 2 muestra que ciertos ejemplos no poseen efectos fuera del objetivo contra el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$, a diferencia del Ejemplo de referencia 1 como se mostrará en la Tabla 2. Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) sean más adecuados para el desarrollo de fármacos en comparación con el Ejemplo de referencia 1.

Por lo tanto, en un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente

documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso en la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, en la fabricación de un medicamento para la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento o prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de tratamiento de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método de prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer que comprende administrar un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento.

En cualquiera de las modalidades anteriores, la enfermedad es una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica. Alternativamente, la enfermedad es cáncer.

De manera adecuada, los compuestos de fórmula (I) que muestran una actividad inhibidora comparable contra MTHFD2 y MTHFD1 D/C-d se utilizan para tratar o prevenir una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica.

De manera adecuada, los compuestos de fórmula (I) que muestran una actividad inhibidora comparable contra MTHFD2 y MTHFD1 D/C-d se utilizan para tratar o prevenir el cáncer.

De manera adecuada, los compuestos de fórmula (I) que son selectivos (por ejemplo, con una selectividad de 3 a 30 veces o >30 veces) con respecto a MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d son para usar en el tratamiento o la prevención de una enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica.

De manera adecuada, los compuestos de fórmula (I) que son selectivos (por ejemplo, con una selectividad de 3 a 30 veces o >30 veces) con respecto a MTHFD2 por sobre MTHFD1 D/C-d son para usar en el tratamiento o la prevención del cáncer.

De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica se selecciona dentro del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, miastenia gravis (MG), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, sarcoidosis, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, asma, dermatitis atópica, vitiligo, esclerosis sistémica (SSC, por su sigla en inglés), enfermedad del injerto contra el hospedador (GvHD, por su sigla en inglés), diabetes tipo 1, hidradenitis supurativa, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial (ILD, por su sigla en inglés) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH, por su sigla en inglés).

Las siguientes enfermedades pueden tratarse utilizando metotrexato, que como se indicó en la introducción se dirige a las enzimas en la vía del metabolismo de un carbono (1C) y tiene una utilidad conocida en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias (Koźmiński P. et al., 2020; Kerschbaumer A. et al., 2019; Ferrara G. et al., 2018; Gotterer L. et al., 2016; Díaz-Manera J. et al., 2012; Chantam W. 2010; Smolen JS. et al., 2010; Mahr AD. et al., 2007; Baughman RP. et al. 1999). Dado que se espera que los compuestos de la invención funcionen de una manera similar pero superior al metotrexato, se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de las mismas enfermedades enumeradas a continuación.

Por lo tanto, de manera adecuada, la enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica se selecciona dentro del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, miastenia gravis (MG), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple y sarcoidosis.

Las siguientes enfermedades están vinculadas con la sobreexpresión de MTHFD2 (Aune TM. et al., 2017; Sugiura A. et al., 2022) y, por lo tanto, la inhibición de MTHFD2 utilizando los compuestos de fórmula (I) representa una estrategia para tratar las enfermedades enumeradas a continuación.

De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica se selecciona dentro del grupo que consiste en colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, lupus eritematoso

sistémico (SLE) y síndrome de Sjögren.

Las siguientes enfermedades están vinculadas con la diferenciación de linfocitos T y, como se indicó en la introducción, los subconjuntos de linfocitos T CD4⁺ Th17 y Th1 que están fuertemente asociados a enfermedades inflamatorias tuvieron la mayor expresión de MTHFD2 (Sun L. et al., 2023; Witte K. et al., 2023; Gaydosik AM. et al., 2021; Karl F. et al., 2021; Raphael I. et al., 2020; Sabat R. et al., 2019). El conocido inhibidor de MTHFD2 DS18561882 disminuyó en gran medida la cantidad de linfocitos Th1 y Th17 diferenciados *in vitro* a partir de linfocitos T CD4⁺ y la expresión de las respectivas citocinas Th1 y Th17. Por lo tanto, la inhibición de MTHFD2 con los compuestos de fórmula (I) que son superiores a DS18561882, como se mostrará en la sección de ejemplos biológicos, representa una estrategia para tratar las enfermedades enumeradas a continuación.

De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica se selecciona dentro del grupo que consiste en asma, dermatitis atópica, vitiligo, esclerosis sistémica (SSC), enfermedad del injerto contra el hospedador (GvHD), diabetes tipo 1 e hidradenitis supurativa.

Las siguientes enfermedades están relacionadas con la fibrosis, que comparte una serie de mecanismos de enfermedad subyacentes con la inflamación y la autoinmunidad (Yanjie G. et al., 2023; Hamanaka RB., et al., 2022; Hiroshi F. et al., 2021). Por lo tanto, se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de las siguientes enfermedades.

De manera adecuada, la enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica se selecciona dentro del grupo que consiste en fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Las siguientes enfermedades pueden tratarse utilizando metotrexato, que como se indicó en la introducción, se dirige a enzimas en la vía metabólica de un carbono (1C), y tiene una utilidad conocida en el tratamiento del cáncer, en particular las que se enumerarán a continuación (Gong F. et al., 2019; De Wilde V. et al., 2016; Bergner N. et al., 2012; Zhu JJ. et al., 2009; Abrão R. et al., 2008; Fahey JB. 2007; Meyers PA. et al., 2005; Batchelor TT. et al., 2003; Khan RB. et al., 2002; Krailo M. et al., 1987; Rizzoli V. et al., 1985; Canello GP., *et al.*, 1981; Nilsson R. et al., 2014). Dado que se espera que los compuestos de la invención funcionen de una manera similar pero superior al metotrexato, se espera que los compuestos de fórmula (I) tengan utilidad en el tratamiento de las mismas enfermedades enumeradas a continuación. Además, se sabe que la inactivación de MTHFD2 en líneas de células tumorales está asociada a un efecto antiproliferativo (Zhu Z., et al., 2020). Por lo tanto, se espera que los inhibidores de MTHFD2, tales como los compuestos de fórmula (I), tengan utilidad en el tratamiento del cáncer.

De manera adecuada, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (ALL, por su sigla en inglés), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL, por su sigla en inglés), linfoma, micosis fungoide, linfoma no hodgkiniano (NHL, por su sigla en inglés) rectorio, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC, por su sigla en inglés), cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC, por su sigla en inglés), cáncer de vejiga,

linfoma, cáncer de mama, osteosarcoma, neoplasia trofoblástica gestacional (GTN, por su sigla en inglés), leucemia mieloide aguda (AML, por su sigla en inglés), carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, glioma, cáncer de ovario, melanoma y tumores sólidos tales como tumores de cuello uterino, uterinos, testiculares, de estómago, de próstata y pancreáticos.

De manera adecuada, el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL), linfoma, micosis fungoide, linfoma no Hodgkin (NHL) rectorio y leucemia mieloide aguda (AML).

En la sección de referencias y anteriormente se vienen proporcionando referencias que indican vínculos entre las enfermedades y MTHFD2 y/o MTHFD1 (D/C-d).

Administración

El compuesto de fórmula (I) se administra habitualmente como una composición farmacéutica. Por lo tanto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso como medicamento.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este como se define en el presente documento, para su uso en la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunitarias y cáncer.

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse mediante cualquier método conveniente, por ejemplo, mediante administración oral, parenteral, bucal, sublingual, nasal, rectal, intratecal o transdérmica, y las composiciones farmacéuticas pueden adaptarse de manera acorde.

El compuesto de fórmula (I) puede administrarse por vía tópica al órgano objetivo, por ejemplo, por vía tópica a los ojos, los pulmones, la nariz o la piel. Por ende, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) opcionalmente en

combinación con uno o más diluyentes o vehículos aceptables por vía tópica.

Un compuesto de fórmula (I) que es activo cuando se administra por vía oral puede formularse como un líquido o sólido, por ejemplo, como un jarabe, una suspensión, una emulsión, un comprimido, una cápsula o una pastilla.

Una formulación líquida generalmente consistirá en una suspensión o solución del compuesto de fórmula (I) en uno o más vehículos líquidos adecuados. Lo más adecuado es que el vehículo no sea acuoso, por ejemplo, polietilenglicol o un aceite. La formulación también puede contener un agente de suspensión, un conservante, un agente saborizante y/o colorante.

Se puede preparar una composición en forma de comprimido utilizando uno o más vehículos farmacéuticos adecuados cualesquiera utilizados habitualmente para preparar formulaciones sólidas, tales como estearato de magnesio, almidón, lactosa, sacarosa y celulosa.

Se puede preparar una composición en forma de cápsula utilizando procedimientos de encapsulación habituales, por ejemplo, se pueden preparar pelets que contengan el ingrediente activo utilizando vehículos convencionales y luego rellenar con ellos una cápsula de gelatina dura; como alternativa, se puede preparar una dispersión o suspensión utilizando uno o más vehículos farmacéuticos adecuados cualesquiera, por ejemplo, gomas acuosas, celulosas, silicatos o aceites y luego rellenar con la dispersión o suspensión una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones parenterales típicas consisten en una solución o suspensión del compuesto de fórmula (I) en un vehículo acuoso estéril o un aceite aceptable por vía parenteral, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, lecitina, aceite de cacahuete o aceite de sésamo. Alternativamente, la solución puede liofilizarse y luego reconstituirse con un disolvente adecuado justo antes de su administración.

Las composiciones para administración nasal pueden formularse convenientemente como aerosoles, gotas, geles y polvos. Las formulaciones en aerosol comprenden normalmente una solución o suspensión fina del compuesto de fórmula (I) en un disolvente acuoso o no acuoso farmacéuticamente aceptable y normalmente se presentan en cantidades de una o múltiples dosis en forma estéril en un recipiente sellado que puede adoptar la forma de un cartucho o una recarga para usar con un dispositivo atomizador. Alternativamente, el recipiente sellado puede ser un dispositivo dispensador desechable tal como un inhalador nasal de una sola dosis o un dispensador de aerosol equipado con una válvula dosificadora. Cuando la forma de dosificación comprende un dispensador de aerosol, contendrá un propulsor que puede ser un gas comprimido, por ejemplo, aire, o un propulsor orgánico tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC). Las formas de dosificación en aerosol también pueden adoptar la forma de atomizadores de bomba.

La administración tópica en los pulmones también puede lograrse mediante el uso de una formulación en aerosol. Las formulaciones en aerosol normalmente comprenden el ingrediente activo suspendido o disuelto en un propulsor de aerosol adecuado, tal como un clorofluorocarbono (CFC) o un hidrofluorocarbono (HFC).

La administración tópica a los pulmones puede lograrse mediante el uso de una formulación no presurizada tal como una solución o suspensión acuosa. Estas pueden administrarse por medio de un nebulizador, por ejemplo, uno que puede ser manual y portátil o para uso doméstico u hospitalario (es decir, no portátil). La formulación puede comprender excipientes tales como agua, agentes de amortiguación, agentes de ajuste de la tonicidad, agentes de ajuste del pH, tensioactivos y codisolventes.

La administración tópica en los pulmones también puede lograrse mediante el uso de una formulación en polvo seco. La formulación normalmente contendrá un diluyente aceptable por vía tópica tal como lactosa, glucosa o manitol (preferiblemente lactosa).

El compuesto de la invención también puede administrarse por vía rectal, por ejemplo, en forma de supositorios o enemas, lo que incluye soluciones acuosas u oleosas, así como suspensiones, emulsiones y espumas. Esas composiciones se preparan siguiendo procedimientos convencionales, muy conocidos por las personas expertas en la técnica. Por ejemplo, los supositorios pueden prepararse mediante la mezcla del ingrediente activo con una base de supositorio convencional tal como manteca de cacao u otros glicéridos. En este caso, el medicamento se mezcla con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas habituales pero líquido a la temperatura rectal y, por lo tanto, se derretirá en el recto para liberar el medicamento. Esos materiales son la manteca de cacao y los polietilenglicoles.

Generalmente, para composiciones destinadas a ser administradas por vía tópica en el ojo en forma de gotas o ungüentos oftálmicos, la cantidad total del compuesto de la presente invención será de alrededor de 0,0001 a menos de 4,0 % (p/p).

Preferiblemente, para la administración ocular tópica, las composiciones administradas según la presente invención se formularán como soluciones, suspensiones, emulsiones y otras formas de dosificación.

Las composiciones administradas según la presente invención también pueden incluir varios otros ingredientes, que incluyen, de modo no taxativo, agentes de tonicidad, agentes de amortiguación, tensioactivos, polímeros estabilizadores, conservantes, codisolventes y agentes potenciadores de la viscosidad. Las composiciones farmacéuticas adecuadas de la presente invención incluyen un compuesto de la invención formulado con un agente de tonicidad y un agente de amortiguación. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden incluir además opcionalmente un tensioactivo y/o un agente paliativo y/o un polímero estabilizador.

Se pueden emplear diversos agentes de tonicidad para ajustar la tonicidad de la composición, preferiblemente a la de las lágrimas naturales para las composiciones oftálmicas. Por ejemplo, se puede añadir a la composición cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, azúcares simples tales como dextrosa, fructosa, galactosa y/o simplemente polioles tales como los alcoholes de azúcar manitol, sorbitol, xilitol, lactitol, isomaltitol, maltitol e hidrolizados de almidón hidrogenado para aproximarse a la tonicidad fisiológica. La cantidad de

agente de tonicidad variará según el agente particular que se vaya a añadir. En general, sin embargo, las composiciones tendrán un agente de tonicidad en una cantidad suficiente para hacer que la composición final tenga una osmolalidad aceptable por vía oftálmica (generalmente alrededor de 150-450 mOsm, preferiblemente 250-350 mOsm y con máxima preferencia aproximadamente 290 mOsm). En general, los agentes de tonicidad de la invención estarán presentes en el intervalo de 2 a 4 % p/p. Los agentes de tonicidad preferidos de la invención incluyen los azúcares simples o los alcoholes de azúcar, tales como D-manitol.

Se puede añadir un sistema de amortiguación adecuado (por ejemplo, fosfato de sodio, acetato de sodio, citrato de sodio, borato de sodio o ácido bórico) a las composiciones para evitar alteraciones del pH en las condiciones de almacenamiento. La concentración particular variará, dependiendo del agente empleado. Preferiblemente, sin embargo, el agente de amortiguación se elegirá para mantener un pH objetivo dentro del intervalo de 5 a 8, y más preferiblemente un pH objetivo de 5 a 7.

Opcionalmente se pueden emplear tensioactivos para suministrar concentraciones más altas del compuesto de la presente invención. Los tensioactivos funcionan para solubilizar el compuesto y estabilizar la dispersión coloidal, por ejemplo, solución micelar, microemulsión, emulsión y suspensión. Los ejemplos de tensioactivos que pueden usarse opcionalmente incluyen polisorbato, poloxámero, estearato de poliosilo 40, aceite de ricino polioxílico, tiloxapol, Triton y monolaurato de sorbitano. Los tensioactivos preferidos para ser empleados en la invención tienen un equilibrio hidrófilo/lipófilo "HLB", por su sigla en inglés, en el intervalo de 12,4 a 13,2 y son aceptables para el uso oftálmico, como el caso de Triton™ X-114 y tiloxapol.

Otros agentes que pueden añadirse a las composiciones oftálmicas de compuestos de la presente invención son demulcentes que funcionan como un polímero estabilizador. El polímero estabilizador debe ser un ejemplo iónico/cargado con precedencia para uso ocular tópico, más específicamente, un polímero que tenga carga negativa en su superficie que pueda presentar un potencial zeta de (-)10-50 mV para la estabilidad física y capaz de realizar una dispersión en agua (es decir, soluble en agua). Un polímero estabilizador preferido de la invención sería un polielectrolito, o polielectrolitos si hay más de uno, de la familia de poliacrilatos reticulados, tales como carbómeros y Pemulen®, específicamente Carbómero 974p (ácido poliacrílico), al 0,1–0,5 % p/p.

También se pueden añadir otros compuestos a las composiciones oftálmicas del compuesto de la presente invención para aumentar la viscosidad del vehículo. Los ejemplos de agentes potenciadores de la viscosidad incluyen, de modo no taxativo: polisacáridos, tales como ácido hialurónico y sus sales, sulfato de condroitina y sus sales, dextranos, diversos polímeros de la familia de la celulosa; polímeros de vinilo; y polímeros de ácido acrílico.

Los productos oftálmicos tópicos normalmente se envasan en forma de múltiples dosis. Por lo tanto, se requieren conservantes para evitar la contaminación microbiana durante su uso. Los conservantes adecuados incluyen: cloruro de benzalconio, clorobutanol, bromuro de

benzododecinio, metilparabeno, propilparabeno, alcohol feniletílico, edentato disódico, ácido sórbico, polyquaternium-1 u otros agentes conocidos por las personas expertas en la técnica. Esos conservantes se emplean normalmente a un nivel de 0,001 a 1,0 % p/v. Las composiciones de dosis unitarias de la presente invención serán estériles, pero normalmente no se someterán a conservación. Por lo tanto, esas composiciones generalmente no contendrán conservantes.

Las composiciones adecuadas para la administración bucal o sublingual incluyen comprimidos, grageas y pastillas donde el compuesto de fórmula (I) se formula con un vehículo tal como azúcar y goma arábica, tragacanto, o gelatina y glicerina.

Las composiciones adecuadas para la administración transdérmica incluyen ungüentos, geles y parches.

La composición puede contener de 0,1 % a 100 % en peso, por ejemplo de 10 a 60 % en peso, del compuesto de fórmula (I), dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0 % a 99 % en peso, por ejemplo de 40 % a 90 % en peso, del vehículo, dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 0,05 mg a 1000 mg, por ejemplo, de 1,0 mg a 500 mg, tal como de 1,0 mg a 50 mg, por ejemplo, alrededor de 10 mg del compuesto de fórmula (I), dependiendo del método de administración. La composición puede contener de 50 mg a 1000 mg, por ejemplo, de 100 mg a 400 mg del vehículo, dependiendo del método de administración. La dosis del compuesto utilizado en el tratamiento de los trastornos mencionados anteriormente variará de la manera habitual con la gravedad de los trastornos, el peso de quien los padezca y otros factores similares. Sin embargo, como guía general, las dosis unitarias adecuadas pueden ser de 0,05 a 1000 mg, más adecuadamente de 1,0 a 500 mg, tal como de 1,0 mg a 50 mg, por ejemplo, alrededor de 10 mg y esas dosis unitarias pueden administrarse más de una vez al día, por ejemplo, dos o tres veces al día. Esa terapia puede durar varias semanas o meses.

En una modalidad de la invención, el compuesto de fórmula (I) se usa en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Cuando el compuesto de fórmula (I) se utiliza en combinación con otros agentes terapéuticos, los compuestos pueden administrarse en secuencia o simultáneamente por cualquier ruta conveniente. Alternativamente, los compuestos pueden administrarse por separado.

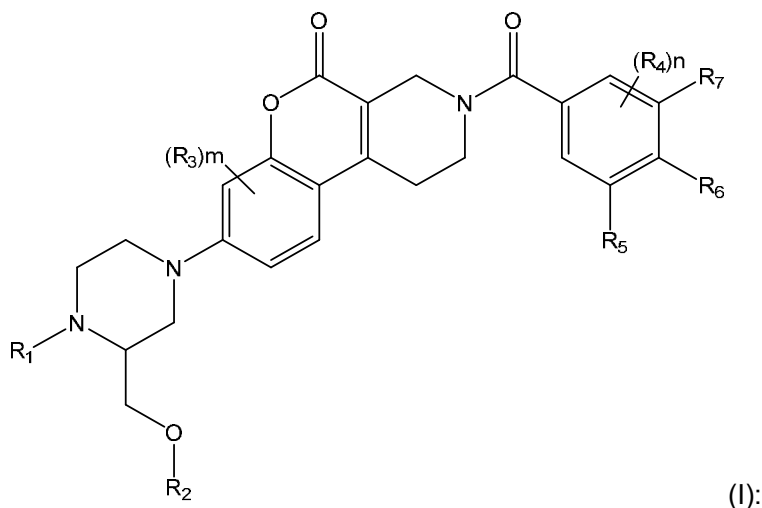
Los compuestos de fórmula (I) pueden presentar, o se puede esperar que presenten, una o más de las siguientes propiedades convenientes:

- actividad de inhibición contra MTHFD1 y MTHFD2;
- actividad de inhibición selectiva contra MTHFD2 por sobre MTHFD1;
- ningún efecto fuera del objetivo, por ejemplo, contra el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$;
- mayor idoneidad como posible candidato a fármaco;
- biodisponibilidad sistémica oral mejorada;
- buena tolerabilidad, por ejemplo, limitando los efectos secundarios mostrados por otros medicamentos que actúan ampliamente sobre el metabolismo del 1C, tal como el MTX;

- baja toxicidad a la dosis terapéutica pertinente;
- perfiles antiinflamatorios distintos;
- efecto modificador de la enfermedad.

La invención puede describirse mediante las siguientes cláusulas:

Cláusula 1. Un compuesto de fórmula (I)



en donde:

R_1 es alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-5} ;

R_2 es alquilo de C_{1-4} ; o

R_1 y R_2 se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y halo;

R_4 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo, haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , $NR_{4a}R_{4b}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;

en donde:

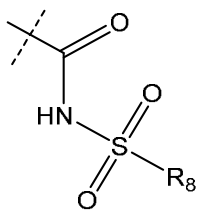
R_{4a} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ;

R_{4b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ;

m es 0, 1 o 2;

n es 0, 1 o 2;

y R_5 , R_6 y R_7 se definen de la siguiente manera:



(a) R_6 es $\text{HN-SO}_2\text{-R}_8$ y R_7 está ausente;

R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} ,

NR_{5b}R_{5c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} (por ejemplo, R₅ se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, Salquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{5b}R_{5c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a});

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃, o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆; y

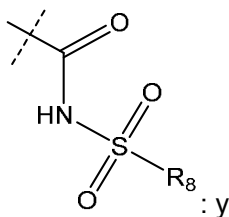
R₈ se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃₋₆, NR_{8b}R_{8c} y heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros, en donde el cicloalquilo de C₃₋₆ y el heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a}, en donde:

R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃ sustituido por OH, alquilo de C₁₋₂ sustituido por Oalquilo de C₁₋₂, alcoxi de C₁₋₃, halo y haloalquilo de C₁₋₃ (por ejemplo, R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y haloalquilo de C₁₋₃);

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆;

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆;

o:



(b) R₇ es : y

(i) R₆ es H y R₅ se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, Salquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{5b}R_{5c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} (por ejemplo, R₅ se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, Salquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{5b}R_{5c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a});

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃, o dos grupos R_{5a} que

están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆,

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆;

o

(ii) R₅ es H y R₆ se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C₁₋₃, haloalquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, Salquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{6b}R_{6c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} (por ejemplo, R₆ se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C₁₋₃, alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃, Salquilo de C₁₋₃, Shaloalquilo de C₁₋₃, Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, NR_{6b}R_{6c} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C₃₋₁₀ y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a});

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C₁₋₃, o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆;

o

(iii) R₅ y R₆ se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros;

y

R₈ se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C₃₋₆, NR_{8b}R_{8c} y heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros, en donde el cicloalquilo de C₃₋₆ y el heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} en donde:

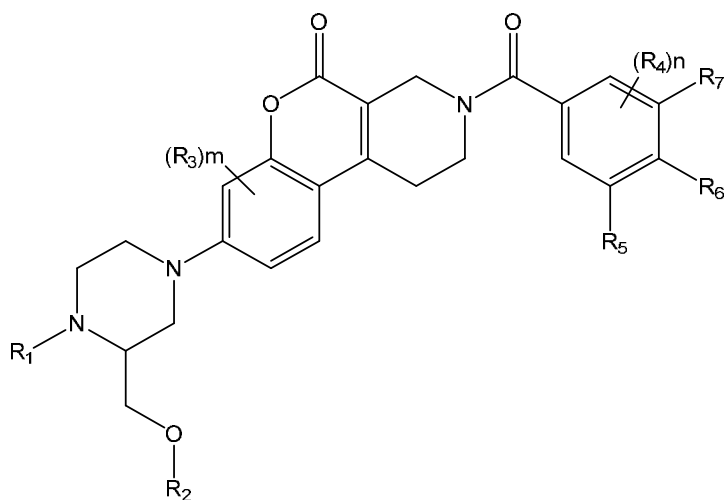
R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃, alquilo de C₁₋₃ sustituido por OH, alquilo de C₁₋₂ sustituido por Oalquilo de C₁₋₂, alcoxi de C₁₋₃, halo y haloalquilo de C₁₋₃ (por ejemplo, R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y haloalquilo de C₁₋₃);

R_{8b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆; y

R_{8c} se selecciona dentro del grupo que consiste en H, alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

Cláusula 2. Un compuesto de fórmula (I) de acuerdo con la cláusula 1:



en donde:

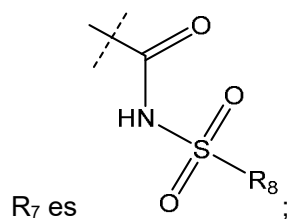
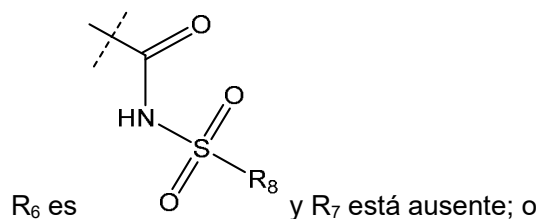
R_1 es alquilo de C_{1-4} o cicloalquilo de C_{3-5} ;

R_2 es alquilo de C_{1-4} ; o

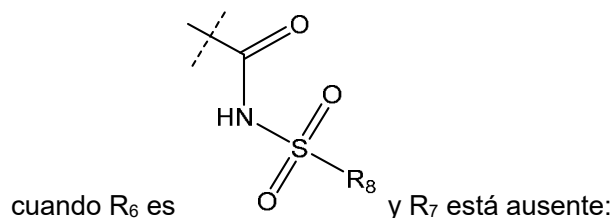
R_1 y R_2 se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros;

R_3 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y halo;

R_4 se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo, haloalquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} y heterocicloalquilo de 4-7 miembros;



en donde:



R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

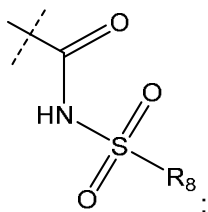
R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ; y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} , en donde R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

o:



cuando R_7 es

R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} ;

o

R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros; y

R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en cicloalquilo de C_{3-6} , $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$ y heterocicloalquilo de 4-8 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-6} y el heterocicloalquilo de 4-8 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{8a} en donde R_{8a} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} , halo y haloalquilo de C_{1-3} ;

m es 0, 1 o 2; y

n es 0, 1 o 2;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

Cláusula 3. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 1 o la cláusula 2 en donde R_1 es alquilo de C_{1-4} .

Cláusula 4. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 3 en donde R_1 es metilo.

Cláusula 5. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 1 o la cláusula 2 en donde R_1 es cicloalquilo de C_{3-5} .

Cláusula 6. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 5 en donde R_1 es ciclopropilo.

Cláusula 7. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 6 en donde R_2 es metilo.

Cláusula 8. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 1 o la cláusula 2 en donde R_1 y R_2 se unen para formar un heterocicloalquilo de 5-7 miembros.

Cláusula 9. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 8 en donde R_1 y R_2 se unen para formar un heterocicloalquilo de 6 miembros.

Cláusula 10. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 9 en donde R_3 es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 11. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 10 en donde R_3 es metilo.

Cláusula 12. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 9 en donde R_3 es halo.

Cláusula 13. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 12 en donde R_3 es cloro.

Cláusula 14. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 9 en donde $m = 0$.

Cláusula 15. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 13 en donde $m = 1$.

Cláusula 16. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 13 en donde $m = 2$.

Cláusula 17. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 18. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 17 en donde R_4 es metilo.

Cláusula 19. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es halo.

Cláusula 20. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 19 en donde R_4 se selecciona dentro del grupo que consiste en cloro y fluoro, tal como fluoro.

Cláusula 21. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es haloalquilo de C_{1-3} .

Cláusula 22. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 21 en donde R_4 es trifluorometilo.

Cláusula 23. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es alcoxi de C_{1-3} .

Cláusula 24. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 23 en donde R_4 es metoxi.

Cláusula 25. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es haloalcoxi de C_{1-3} .

Cláusula 26. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

Cláusula 27. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 26 en donde R_4 es pirrolidinilo.

Cláusula 28. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde R_4 es $NR_{4a}R_{4b}$.

Cláusula 29. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 28 en donde R_{4a} es H.

Cláusula 30. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 28 en donde R_{4a} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

Cláusula 31. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 28 en donde R_{4b} es H.

Cláusula 32. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 28 en donde R_{4b} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

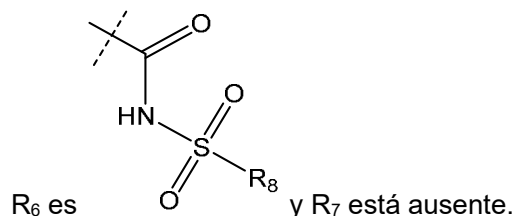
Cláusula 33. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 16 en donde n es 0.

Cláusula 34. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 32 en donde n es 1.

Cláusula 35. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 32 en donde n es 2.

Cláusula 36. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 35 en donde:



Cláusula 37. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es H.

Cláusula 38. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es halo.

Cláusula 39. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 38 en donde R_5 es cloro.

Cláusula 40. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo o etilo.

Cláusula 41. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es alcoxi de C_{1-3} , tal como metoxi o etoxi, por ejemplo, metoxi.

Cláusula 42. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es haloalcoxi de C_{1-3} .

Cláusula 43. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es Salquilo de C_{1-3} .

Cláusula 44. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es Shaloalquilo de C_{1-3} .

Cláusula 45. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es Ocicloalquilo de C_{3-10} .

Cláusula 46. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 45 en donde R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en ciclobutiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, biciclo[3.1.0]hexiloxi y 2-adamantaniloxi.

Cláusula 47. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

Cláusula 48. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 47 en donde R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en pirrolidinilo, piperidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo, 2-azabicyclo(2.2.1)heptilo y 7-azanorbornanilo.

Cláusula 49. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 45 a 48 en donde R_5 no está sustituido.

Cláusula 50. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con cualquiera de las cláusulas 45 a 48 en donde R_5 está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{5a} .

Cláusula 51. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 50 en donde R_{5a} es halo.

Cláusula 52. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 51 en donde R_{5a} es fluoro.

Cláusula 53. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 50 en donde R_{5a} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 54. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 53 en donde R_{5a} es metilo.

Cláusula 55. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 50 en donde R_5 está sustituido por un grupo metilo.

Cláusula 56. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 50 en donde R_5 está sustituido por dos grupos R_{5a} seleccionados dentro del grupo que consiste en metilo y fluoro.

Cláusula 57. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 50 en donde dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo cicloalquilo de C_{3-6} tal como un anillo cicloalquilo de C_3 .

Cláusula 58. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 36 en donde R_5 es $NR_{5b}R_{5c}$.

Cláusula 59. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 58 en donde R_{5b} es H.

Cláusula 60. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 58 en donde R_{5b} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 61. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 60 en donde R_{5b} es metilo.

Cláusula 62. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 58 a 61 en donde R_{5c} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 63. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 62 en donde R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en metilo e isopropilo.

Cláusula 64. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 58 a 61 en donde R_{5c} es cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 65. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 64 en donde R_8 es cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 66. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 65 en donde R_8 es ciclopropilo.

Cláusula 67. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 64 en donde R_8 es heterocicloalquilo de 4-10 (por ejemplo, 4-8) miembros.

Cláusula 68. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 67 en donde R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo), 7-azanorbornanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo (por ejemplo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo), 6-azaespiro[2.5]octilo (por ejemplo, 6-azaespiro[2.5]octan-6-ilo) y 3-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octilo (por ejemplo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo), 7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilo, (3a*R*,6a*S*)-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-ilo, octahidro-2*H*-isoindol-2-ilo, 2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilo, (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-ilo), 2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-ilo) y 8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo y por ejemplo se selecciona dentro del grupo que consiste en pirrolidinilo (por ejemplo, pirrolidin-1-ilo), piperidinilo (por ejemplo, piperidin-1-ilo), 7-azanorbornanilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexilo (por ejemplo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilo), 6-azaespiro[2.5]octilo (por ejemplo, 6-azaespiro[2.5]octan-6-ilo) y 3-oxa-6-azabicyclo[3.2.1]octilo (por ejemplo, 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-ilo).

Cláusula 69. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 65 a 68 en donde R_8 no está sustituido.

Cláusula 70. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 65 a 68 en donde R_8 está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) grupo/s R_{8a} .

Cláusula 71. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 70 en donde R_{8a} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 72. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 71 en donde R_{8a} es metilo.

Cláusula 73. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 70 en donde R_{8a} es halo.

Cláusula 74. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 70 en donde R_{8a} es haloalquilo de C_{1-3} .

Cláusula 75. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 70 en donde R_8 está sustituido por dos grupos metilo.

Cláusula 76. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 64 en donde R_8 es $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$.

Cláusula 77. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 76 en donde R_8 se selecciona dentro del grupo que consiste en $N(\text{CH}_3)_2$ y $N(\text{CH}_3)(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)$.

Cláusula 78. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 64 en donde R_8 es $\text{NR}_{8b}\text{R}_{8c}$.

Cláusula 79. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con la cláusula 78 en donde R_{8b} es H.

Cláusula 80. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 78 en donde R_{8b} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

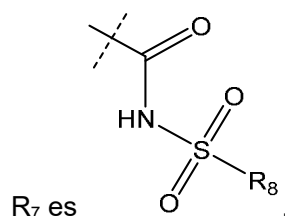
Cláusula 81. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 78 en donde R_{8b} es alquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo o ciclopentilo.

Cláusula 82. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 78 en donde R_{8c} es H.

Cláusula 83. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 78 en donde R_{8c} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

Cláusula 84. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 78 en donde R_{8c} es alquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo o ciclopentilo.

Cláusula 85. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 43 en donde:



Cláusula 86. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 85 en donde:

R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 87. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 85 en donde:

R_6 es H, y R_5 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que

están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆,

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C₁₋₃; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C₁₋₃ y cicloalquilo de C₃₋₆.

Cláusula 88. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es H.

Cláusula 89. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es halo.

Cláusula 90. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es alquilo de C₁₋₃, tal como metilo o etilo.

Cláusula 91. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es alcoxi de C₁₋₃.

Cláusula 92. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es haloalcoxi de C₁₋₃.

Cláusula 93. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es Salquilo de C₁₋₃.

Cláusula 94. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es Shaloalquilo de C₁₋₃.

Cláusula 95. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es Ocicloalquilo de C₃₋₁₀.

Cláusula 96. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 95 en donde R₅ es ciclobutiloxi.

Cláusula 97. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

Cláusula 98. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 95 a 96 en donde R₅ no está sustituido.

Cláusula 99. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 95 a 97 en donde R₅ está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{5a}.

Cláusula 100. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 99 en donde R_{5a} es halo.

Cláusula 101. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 99 en donde R_{5a} es alquilo de C₁₋₃.

Cláusula 102. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 99 en donde dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C₃₋₆.

Cláusula 103. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 86 o la cláusula 87 en donde R₅ es NR_{5b}R_{5c}.

Cláusula 104. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 103 en donde R_{5b} es H.

Cláusula 105. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 103 en donde R_{5b} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 106. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 103 a 105 en donde R_{5c} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 107. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 103 a 105 en donde R_{5c} es cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 108. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 85 en donde:

R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alquilo de C_{1-3} , alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{5b}R_{5c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el Ocicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{5a} ;

en donde:

R_{5a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{5a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ;

R_{5b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{5c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 109. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 85 en donde:

R_5 es H, y R_6 se selecciona dentro del grupo que consiste en H, halo, alcoxi de C_{1-3} , haloalcoxi de C_{1-3} , Salquilo de C_{1-3} , Shaloalquilo de C_{1-3} , Ocicloalquilo de C_{3-10} , $NR_{6b}R_{6c}$ y heterocicloalquilo de 4-7 miembros, en donde el cicloalquilo de C_{3-10} y el heterocicloalquilo de 4-7 miembros están opcionalmente sustituidos por uno o más R_{6a} ;

en donde:

R_{6a} se selecciona dentro del grupo que consiste en halo y alquilo de C_{1-3} , o dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} ,

R_{6b} se selecciona dentro del grupo que consiste en H y alquilo de C_{1-3} ; y

R_{6c} se selecciona dentro del grupo que consiste en alquilo de C_{1-3} y cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 110. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es H.

Cláusula 111. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es halo.

Cláusula 112. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con la cláusula 107 en donde R_6 es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo o etilo.

Cláusula 113. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es alcoxi de C_{1-3} .

Cláusula 114. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es haloalcoxi de C_{1-3} .

Cláusula 115. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es Salquilo de C_{1-3} .

Cláusula 116. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es Shaloalquilo de C_{1-3} .

Cláusula 117. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es Ocicloalquilo de C_{3-10} .

Cláusula 118. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 117 en donde R_6 es ciclobutiloxi.

Cláusula 119. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros.

Cláusula 120. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 119 en donde R_6 es pirrolidinilo.

Cláusula 121. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 117 a 120 en donde R_6 no está sustituido.

Cláusula 122. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 117 a 120 en donde R_6 está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{6a} .

Cláusula 123. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 122 en donde R_{6a} es halo.

Cláusula 124. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 122 en donde R_{6a} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 125. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 122 en donde dos grupos R_{6a} que están unidos al mismo átomo de carbono se unen para formar un anillo heterocicloalquilo de 4-7 miembros o cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 126. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 108 o la cláusula 109 en donde R_6 es $NR_{6b}R_{6c}$.

Cláusula 127. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 126 en donde R_{6b} es H.

Cláusula 128. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 126 en donde R_{6b} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 129. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 126 a 128 en donde R_{6c} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 130. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 126 a 128 en donde R_{6c} es cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 131. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 85 en donde R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 4-8 miembros.

Cláusula 132. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 131 en donde R_5 y R_6 se unen para formar un anillo heterocíclico de 8 miembros.

Cláusula 133. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 132 en donde R_5 y R_6 se unen para formar un anillo 5,8-dioxaespiro[3.4]octanilo.

Cláusula 134. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 35 y 85 a 133 en donde R_8 es cicloalquilo de C_{3-6} .

Cláusula 135. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 35 y 85 a 133 en donde R_8 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros.

Cláusula 136. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 135 en donde R_8 es pirrolidinilo.

Cláusula 137. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 134 a 136 en donde R_8 no está sustituido.

Cláusula 138. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 134 a 136 en donde R_8 está sustituido por uno o más (tal como uno, dos o tres, por ejemplo, un) R_{8a} .

Cláusula 139. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 138 en donde R_{8a} es alquilo de C_{1-3} .

Cláusula 140. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 138 en donde R_{8a} es halo.

Cláusula 141. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 138 en donde R_{8a} es haloalquilo de C_{1-3} .

Cláusula 142. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 35 y 85 a 133 en donde R_8 es $N(\text{alquilo de } C_{1-3})_2$.

Cláusula 143. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 35 y 85 a 133 en donde R_8 es $NR_{8b}R_{8c}$.

Cláusula 144. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 143 en donde R_{8b} es H.

Cláusula 145. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 143 en donde R_{8b} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

Cláusula 146. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de

acuerdo con la cláusula 143 en donde R_{8b} es alquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo o ciclopentilo.

Cláusula 147. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 143 en donde R_{8c} es H.

Cláusula 148. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 143 en donde R_{8c} es alquilo de C_{1-3} , tal como metilo.

Cláusula 149. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 143 en donde R_{8c} es alquilo de C_{3-6} , tal como ciclopropilo o ciclopentilo.

Cláusula 150. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 149 en donde R_4 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros y presenta unión a través de un átomo de nitrógeno.

Cláusula 151. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 150 en donde R_5 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros y presenta unión a través de un átomo de nitrógeno.

Cláusula 152. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 151 en donde R_6 es heterocicloalquilo de 4-7 miembros y presenta unión a través de un átomo de nitrógeno.

Cláusula 153. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 152 en donde R_8 es heterocicloalquilo de 4-8 miembros y presenta unión a través de un átomo de nitrógeno.

Cláusula 154. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 1 que se selecciona dentro de la lista que consiste en:

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-

tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-

1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;

2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-bicyclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclobutil(metil)amino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclobutil(metil)amino)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-

metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-cloro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfonil)-3-fluorobenzamida;

(*R*)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;

2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-*N*-(*N,N*-dimetilsulfonil)-3-fluorobenzamida;

(*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclobutil(metil)amino)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-

il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)-3-fluorobenzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-*N*-(*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)benzamida;
 2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida;
 2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-*N*-(*N*,*N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-(((1*R*,3*s*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida;

(R)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;
(R)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-cloro-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(ciclopropil(metil)amino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(ciclopropil(metil)amino)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-

il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-((metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3-fluoro-4-(8-(3-((metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-(azetidin-1-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-((adamantan-2-il)oxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 (*R*)-2-(azetidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-((adamantan-2-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 2-((adamantan-2-il)oxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7, 10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(R)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
N-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-((*R*)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida;
N-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida;
2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(*R*)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)benzamida;
(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
2-(bicciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
2-(bicciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(80pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
2-(3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
2-(bicciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
2-(bicciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
2-(2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
2-(2-azabicciclo[2.2.1]heptan-2-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-

5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
 (*R*)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-6-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 (*R*)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)benzamida;
 (*R*)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(1-metilciclopropil)sulfonil)-2-((*R*)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida;
 4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-((*R*)-2-metilpirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(1-metilciclopropil)sulfonil)-2-((*S*)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida;
 2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-6-(pirrolidin-1-il)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(1-metilciclopropil)sulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
 (*R*)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(1-metilciclopropil)sulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
 (*S*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;

(R)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;
(R)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-metil-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida;
(R)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(etoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;
(R)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida; *(R)*-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-3-fluoro-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetraidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-6-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-*N*-((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-oxa-8-azabicciclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-2-etoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-3-ciclobutoxi-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-6-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)espiro[benzo[*d*][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-4-carboxamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-fluoro-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-

tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-3-ciclobutoxi-4-fluoro-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

2-ciclobutoxi-N-(((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-N-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-3-metil-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(*R*)-4-fluoro-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-7-carboxamida;

(*R*)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida;

(*R*)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzamida;

(*R*)-2-cloro-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(4-isopropil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(difluorometoxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(4-etil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(4-ciclopropil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*S*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida; y

(*S*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de estas.

Cláusula 155. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 1 que se selecciona dentro de la lista que consiste en:

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-

metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-3-cloro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-cloro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-10-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-10-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(isopropoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-(azetidina-1-il)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-amino-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-*N*-(*N*-ciclopentil-*N*-metilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-(ciclobutil(metil)amino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(metilamino)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
N-((3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-(azetidin-1-il)-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-3-fluoro-*N*-((4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-propoxi-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida;
N-((3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
N-((3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-4-(7-cloro-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-3-fluorobenzamida;
(R)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-3-fluorobenzamida;
N-(((3*aR*,6*aS*)-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-((octahidro-2*H*-isoindol-2-il)sulfonil)benzamida;
(R)-2 ciclopropoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-*N*-((7-azabicciclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
N-((3-azabicciclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-4-(7-etil-8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-

fluorobenzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etoxi-4-(7-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-fluorobenzamida;

(*R*)-*N*-(*N,N*-d ciclopropilsulfamoil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida;

(*R*)-3-etoxi-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-5-fluoro-2-(metoxi-*d*3)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-(*N,N*-diciclopropilsulfamoil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-etoxi-3-fluoro-*N*-(((3*aR*,6*aS*)-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)sulfonil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-(*N*-ciclopentil-*N*-metilsulfamoil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-3-fluoro-*N*-((4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-metilbenzamida;

(*R*)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etil-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-2-etoxi-4-(10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-2-(dimetilamino)-4-(10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-(metoxi-*d*3)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-fluoro-2-(metoxi-*d*3)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-5-fluoro-2-(metoxi-*d*3)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-fluoro-2-(metoxi-*d*3)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-*N*-(((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-*N*-(*N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;

(*R*)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-3-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluoro-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-5-fluorobenzamida;
 2-etoxi-5-fluoro-*N*-(((*R*)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2 ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
(R)-2-fluoro-5-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
N-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
 2-etoxi-5-fluoro-*N*-(((*S*)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida;
(R)-*N*-(*N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamoil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida; y
(R)-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-5-metil-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;
 o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas.

Cláusula 156. El compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con la cláusula 1 que se selecciona dentro de la lista que consiste en:

(R)-*N*-((2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;
(R)-*N*-((2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;
R-*N*-((2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

(R)-N-((5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-N-(N,N-diciclopropilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N,N-diciclopropilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

(R)-N-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida;

N-((3-azabicclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida;
2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((S)-3-metoxipiperidin-1-il)sulfonil)benzamida;

(R)-N-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxi-N-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((R)-3-metoxipiperidin-1-il)sulfonil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxi-N-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((4-metoxipiperidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

(R)-5-cloro-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-((4-(trifluorometil)piperidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

N-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((4-(trifluorometil)piperidin-1-

il)sulfonil)benzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N,N-diciclopropilsulfamoil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N-ciclopropil-N-metilsulfamoil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluoro-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida;

(R)-N-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida;

N-((8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-ciclopropoxi-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-fluorobenzamida;

N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-ciclopropoxi-5-fluorobenzamida;

(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxi-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida;

N-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida;

(R)-N-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-5-metoxi-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxibenzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida;

N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N-ciclopropil-N-metilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida;

(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-(metoxi-d3)benzamida;

N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-(metoxi-d3)benzamida;

(R)-5-cloro-2-(metoxi-d3)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-5-cloro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida;

(R)-5-cloro-2-etoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-

tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-il-sulfonil)benzamida; y
(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida;

o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de cualquiera de estas.

Cláusula 157. La sal farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

Cláusula 158. El solvato farmacéuticamente aceptable de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

Cláusula 159. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

Cláusula 160. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 159 y uno o más diluyentes o vehículos farmacéuticamente aceptables.

Cláusula 161. Un compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 159 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 133 para su uso como medicamento.

Cláusula 162. Un compuesto o una sal y/o un solvato farmacéuticamente aceptable de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 159 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 158 para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada dentro del grupo que consiste en enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias o fibróticas y cáncer.

Cláusula 163. Uso de un compuesto o una sal y/o un solvato de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 159 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 160 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de entre enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y fibróticas y cáncer.

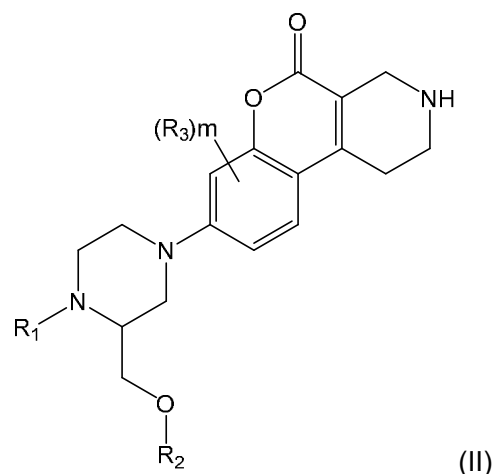
Cláusula 164. Un método para tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de entre enfermedades inflamatorias, autoinmunitarias y fibróticas y el cáncer, que comprende administrar un compuesto o una sal y/o un solvato de este de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 159 o una composición farmacéutica de acuerdo con la cláusula 160.

Cláusula 165. El compuesto para uso, la composición para uso, el uso o el método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 162 a 164 en donde la enfermedad inflamatoria, autoinmunitaria o fibrótica se selecciona dentro del grupo que consiste en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil, artritis psoriásica, psoriasis, miastenia gravis (MG), enfermedad de Crohn, esclerosis múltiple, sarcoidosis, colitis ulcerosa, enfermedad celíaca, lupus eritematoso sistémico (SLE), síndrome de Sjögren, asma, dermatitis atópica, vitiligo, esclerosis sistémica (SSC), enfermedad del injerto contra el hospedador (GvHD), diabetes tipo 1, hidradenitis supurativa, fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

Cláusula 166. El compuesto para uso, la composición para uso, el uso o el método de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 162 a 164 en donde el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (ALL), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL), linfoma, micosis fungoide, linfoma no hodgkiniano (NHL) rectorio, carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC), cáncer pulmonar no microcítico (NSCLC), cáncer de vejiga, linfoma, cáncer de mama, osteosarcoma, neoplasia trofoblástica gestacional (GTN), leucemia mieloide aguda (AML), carcinoma hepatocelular, carcinoma de células renales, cáncer colorrectal, cáncer pulmonar, glioma, cáncer de ovario, melanoma y tumores sólidos tales como tumores de cuello uterino, uterinos, testiculares, de estómago, de próstata y pancreáticos.

Cláusula 167. El compuesto para uso, la composición para uso, el uso o el método de acuerdo con la cláusula 166 en donde en donde el cáncer se selecciona dentro del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (LLA), linfoma primario del sistema nervioso central (PCNSL), linfoma, micosis fungoide, linfoma no Hodgkin rectorio (NHL) y leucemia mieloide aguda (AML).

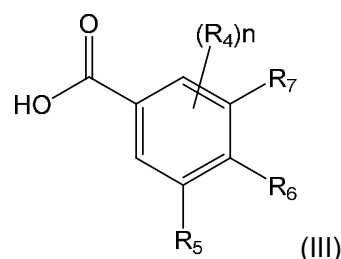
Cláusula 168. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este, que comprende acoplar un compuesto de fórmula (II):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definieron en cualquiera de las cláusulas 1 a 156;

con un compuesto de fórmula (III):

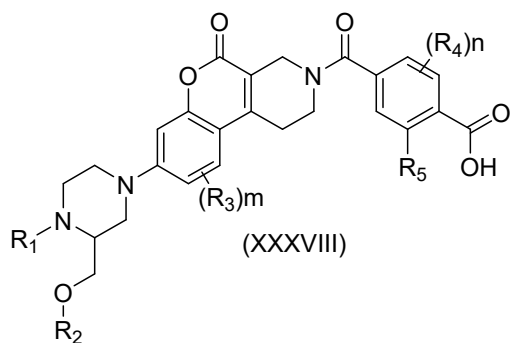


o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definieron en cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

Cláusula 169. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula (I), o una sal tal como una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R_7 está ausente, que comprende acoplar un

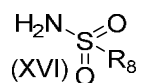
compuesto de fórmula (XXXVIII):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_8 , n y m son como se definieron en cualquiera de las cláusulas 1 a 156;

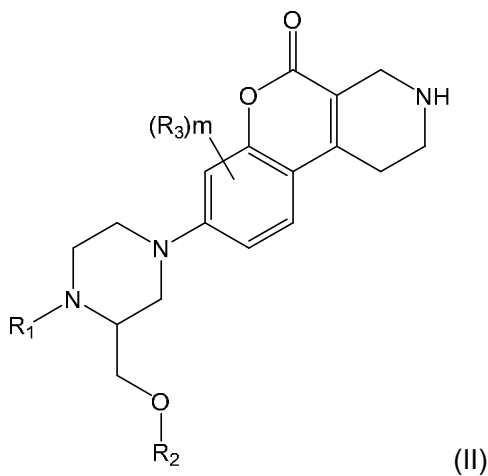
con un compuesto de fórmula (XVI):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_8 se define en cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

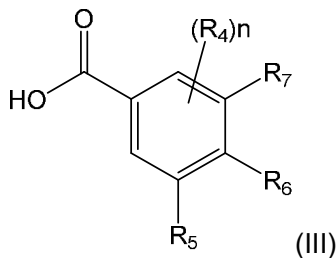
Cláusula 170. Un compuesto de fórmula (II):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_1 , R_2 , R_3 y m son como se definieron en cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

Cláusula 171. Un compuesto de fórmula (III):

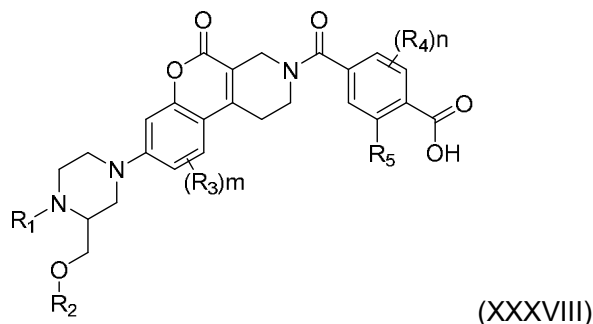


o una sal y/o un solvato de este;

en donde R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y n son como se definen en cualquiera de las cláusulas 1 a 156, tal como

R₅ es un grupo enlazado a O tal como alcoxi de C₁₋₃, haloalcoxi de C₁₋₃ o Ocicloalquilo de C₃₋₁₀, o un grupo enlazado a N tal como NR_{5b}R_{5c} o heterocicloalquilo de 4-7 miembros enlazado a N.

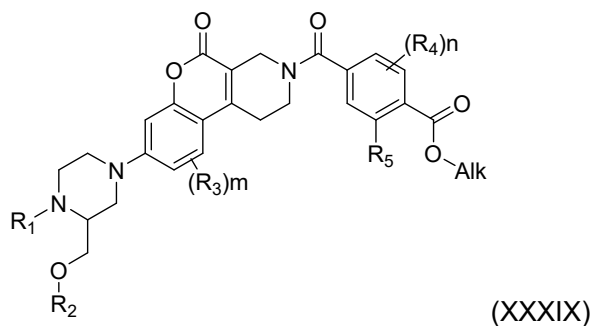
Cláusula 172. Un compuesto de fórmula (XXXVIII):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n y m son como se definieron en cualquiera de las cláusulas 1 a 156.

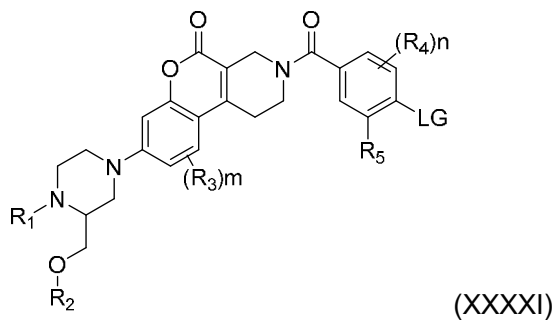
Cláusula 173. Un compuesto de fórmula (XXXIX):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n y m son como se definieron en cualquiera de las cláusulas 1 a 156, y Alk es alquilo de C₁₋₄.

Cláusula 174. Un compuesto de fórmula (XXXXI):



o una sal y/o un solvato de este;

en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, n y m se definen en cualquiera de las cláusulas 1 a 156, y LG es un grupo saliente tal como halo, por ejemplo, bromo.

Abreviaturas

°C grados Celsius

Ac	acetilo
AcOH	ácido acético
ACN	acetonitrilo
AO/PI	tinción con naranja de acridina/yoduro de propidio
app	aparente
aq.	acuoso/a
br s	singlete amplio
BINAP	(±)-(2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftilo)
Boc ₂ O	di- <i>terc</i> -butildicarbonato
Bn	bencilo
Boc	<i>terc</i> -butoxicarbonilo
aprox.	aproximadamente
Cbz	(benciloxi)carbonilo
CbzCl	cloroformiato de bencilo
CDI	1,1'-carbonil diimidazol
CFSE	éster succinimidílico de carboxifluoresceína
conc.	concentrado/a
cRPMI	medio completo del Roswell Park Memorial Institute
d	doblete
DAD	detector de matriz de diodos
DBU	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
dFBS	suero fetal bovino dializado
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamida
DME	dimetoxieteno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DIAD	diisopropilazodicarboxilato
DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	dimetilsulfóxido deuterado
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
dPBS	solución salina amortiguada con fosfato
EDCI	<i>clorhidrato de N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N'</i> -etilcarbodiimida
EDTA	ácido etilendiaminotetraacético
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo

EtOH	etanol
ES ⁺	electrospray
FA	ácido fórmico
FBS	suero fetal bovino
g	gramo/s
h	hora/s
HATU	hexafluorofosfato de 3-óxido de 1-[bis(dimetilamino)metileno]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridinio
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
LDA	diisopropilamida de litio
LCMS	cromatografía de líquidos-espectrometría de masas
m	multiplete
M	concentración molar / masa molar
Me	metilo
m/z	relación masa/carga
MeCN	acetonitrilo
MeOH	metanol
MHz	(mega)hercios
min	minuto/s
mL	mililitro/s
mmol/mM	milimol/es
MS	espectrometría de masas
MTBE	metilo <i>terc</i> -butil éter
Na(Ac) ₃ BH	triacetoxiborohidruro de sodio
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimida
NIS	<i>N</i> -yodosuccinimida
nM	nanomolar/es
NMM	4-metilmorfolina
NMR	resonancia magnética nuclear
NMP	<i>N</i> -metil-2-pirrolidona
p	quinteto
PBS	solución salina amortiguada con fosfato
PDA	matriz de fotoiodos
Pd(dppf)Cl ₂	[1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II)
PEI	polietilenimina
PMB	<i>para</i> -metoxibencilo
PenStrep	mezcla de penicilina G y estreptomicina
PPh ₃	trifenilfosfina

q	cuarteto
RPMI	medio del Roswell Park Memorial Institute
rpm	revoluciones por minuto
RT	temperatura ambiente
s	singulete
sat.	saturado/a
t	tripleto
<i>t</i> Bu ₃ PHBF ₄	tetrafluoroborato de tri- <i>terc</i> -butilfosfonio
<i>t</i> -BuXPhos	2-di- <i>terc</i> -butilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo
<i>t</i> BuOH	<i>terc</i> -butanol
TBTU	tetrafluoroborato de 2-(1 <i>H</i> -benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametilaminio
TEA	triethylamina
Tf ₂ O	anhídrido trifluorometanosulfónico
Tf	trifluorometanosulfonilo, es decir, CF ₃ SO ₂ -
TFA	ácido trifluoroacético
TFAA	anhídrido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
Tris	clorhidrato de tris(hidroximetil)aminometano
μL	microlitro/s
μM	micromolar/es
UPLC	cromatografía de líquidos de ultrarresolución
p	peso
x g	por gravedad
ZnEt ₂	dietilcinc

EJEMPLOS

Equipos analíticos

La cromatografía de capa fina (TLC, por su sigla en inglés) se realizó en placas de gel de sílice (GF254, vidrio, tamaño de gel de sílice: malla 400~600). Las manchas se visualizaron mediante luz UV (214 y 254 nm) o reactivos de color (yodo, KMnO₄ aq.). Todas las evaporaciones se realizaron al vacío con un evaporador rotatorio.

La purificación por cromatografía en columna y ultrarrápida se realizó utilizando gel de sílice (malla 200-300). Los sistemas de disolventes se informan como mezclas por volumen. Los espectros de NMR se registraron en un espectrómetro Bruker 400 MHz Avance III equipado con una sonda BBFO de 5 mm, un espectrómetro Bruker 500 MHz Avance III HD equipado con una

SmartProbe™ Bruker de 5 mm o Jeol ECS400 a rt. Los desplazamientos químicos de ^1H se informan en valores δ en ppm con el disolvente deuterado como estándar interno. Los datos se informan de la siguiente manera: desplazamiento químico, multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br = amplio, m = multiplete), constante de acoplamiento (Hz), integración.

Detalles de instrumentos de LCMS/HPLC							
Sistema		Nombre del instrumento	Detector de LC	Detector de ELS	Detector de masas		
1 (básico)		Agilent LCMS 1200	G1315D DAD	380 ELSD	Agilent G6120B		
2 (ácido)		Agilent LCMS 1200	G1315C DAD	380 ELSD	Agilent G6110A		
3 (ácido y básico)		Waters Acquity UPLC	Waters Acquity PDA	N/A	Waters Acquity QDa		
Detalles del método LCMS/HPLC							
Nombre del método	Sistema de disolvente	Columna	Gradiente	Intervalo UV	Intervalo de masa	Temp. de la columna °C	Caudal ml/min
A (LCMS básica)	A) agua + NH ₄ HCO ₃ a 10 mM	Waters X-Bridge C18 (3,5 µm, 50 mm x 4,6 mm)	De 95:5 a 0:100 en 1,6 min, 0:100 durante 1,4 min, de 0:100 a 95:5 en 0,1 min, 95:5 durante 0,7 min.	190-400 nm	100-1800 amu	40	2,0
	B) acetonitrilo						
B (LCMS ácida)	A) agua + TFA al 0,05 %]	Waters X-Bridge C18 (3,5 µm, 50 mm x 4,6 mm)	De 95:5 a 0:100 en 1,6 min, 0:100 durante 1,4 min, de 0:100 a 95:5 en 0,05 min, 95:5 durante 0,7 min	190-400 nm	100-1100 amu	40	2,0
	B) acetonitrilo + TFA al 0,05 %						
C (LCMS ácida)	A) agua + TFA al 0,05 %]	Halo C18 (2,7 µm, 30 mm x 4,6 mm)	De 95:5 a 0:100 en 0,8 min, 0:100 durante 0,4 min, de 0:100 a 95:5 en 0,01 min, 95:5 durante 0,2 min	190-400 nm	100-1100 amu	40	3,0
	B) acetonitrilo + TFA al 0,05 %						
D (HPLC básica)	A) agua + NH ₄ HCO ₃ a 10 mM	Waters X-Bridge C18 (3,5 µm, 150 mm x 4,6 mm)	De 95:5 a 0:100 en 10 min, 0:100 durante 5 min, de 0:100 a 95:5 en 0,1 min, 95:5 durante 5 min.	190-400 nm	100-1800 amu	40	1,0
	B) acetonitrilo						
E (HPLC ácida)	A) agua + TFA al 0,05 %	L-columna2 ODS (5,0 µm, 150 mm x	De 95:5 a 0:100 en 10 min, 0:100 durante 5 min, de	190-400 nm	100-1100 amu	40	1,0

	B) acetonitrilo + TFA al 0,05 %	4,6 mm)	0:100 a 95:5 en 0,1 min, 95:5 durante 5 min				
F (LCMS básica)	A) agua + NH ₄ HCO ₃ a 10 mM	Waters X- Bridge C18 (2,6 µm, 50 mm x 4,6 mm)	De 95:5 a 0:100 en 1,75 min, 0:100 durante 0,8 min, de 0:100 a 95:5 en 0,1 min, 95:5 durante 0,1 min.	190-400 nm	100-1000 amu	40	2,3
	B) acetonitrilo						
G (LCMS básica)	A) agua + NH ₄ HCO ₃ a 10 mM	Waters X- Bridge C18 (3,5 µm, 30 mm x 4,6 mm)	De 95:5 a 5:95 en 1,00 min, 5:95 durante 0,35 min, de 5:95 a 95:5 en 0,10 min, 95:5 durante 0,05 min.	190-400 nm	100-1000 amu	40	3,0
H (LCMS básica)	A) agua + NH ₄ HCO ₃ a 10 mM	Phenomenex Kinetex EVO (2,6 µm, 30 x 4,6 mm)	De 95:5 a 5:95 en 1,00 min, 5:95 durante 0,35 min, de 5:95 a 95:5 en 0,10 min, 95:5 durante 0,05 min.	190-400 nm	100-1000 amu	40	3,0
	B) acetonitrilo						
I (LCMS básica)	A) NH ₄ HCO ₃ a 10 mM aq. (pH 9, ajustado con NH ₃)	Waters BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm)	95:5 durante 0,05 min, de 95:5 a 5:95 en 1,55 min, 5:95 durante 0,65 min	210-400 nm	120-1000 amu	50	0,6
	B) acetonitrilo						
J (LCMS ácida)	A) agua + FA al 0,1 %	Waters BEH C18 (50 x 2,1 mm, 1,7 µm)	95:5 durante 0,05 min, de 95:5 a 5:95 en 1,55 min, 5:95 durante 0,65 min	210-400 nm	120-1000 amu	50	0,6
	B) acetonitrilo						
K (LCMS básica)	A) NH ₄ HCO ₃ a 10 mM aq. (pH 9, ajustado con NH ₃)	Waters Acquity CSH C18 (1,7 µm, 100 x 2,1 mm)	De 95:5 a 5:95 en 6,5 min, 5:95 durante 2,5 min.	210-400 nm	120-1250	50	0,35
	B) acetonitrilo						
L (LCMS ácida)	A) agua + FA al 0,1 %	Waters Acquity CSH C18	De 95:5 a 5:95 en 6,5 min, 5:95	210-400 nm	120-1250	50	0,35

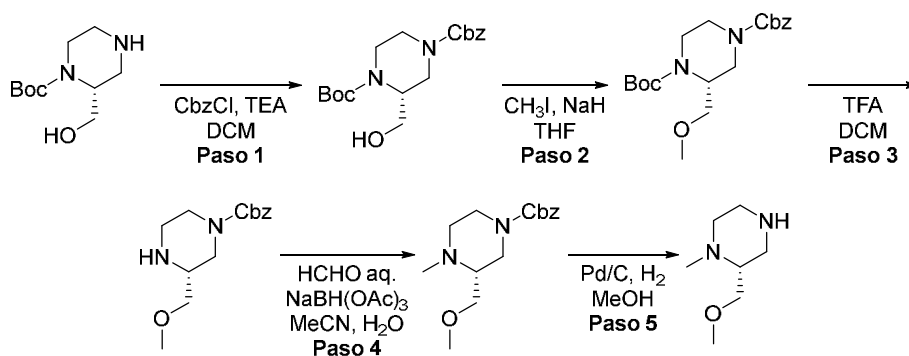
	B) acetonitrilo	(1,7 μ m, 100 x 2,1 mm)	durante 2,5 min.				
--	---------------------------	--------------------------------	------------------	--	--	--	--

Materiales comerciales

Todos los materiales de partida están disponibles comercialmente a menos que se indique lo contrario.

Síntesis de los intermedios

Intermedio 1: (*R*)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina



Paso 1

Se añadió por goteo cloroformiato de bencilo (47,4 g, 277 mmol) a una solución de 2-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (50,0 g, 231 mmol) y TEA (56,0 g, 555 mmol) en DCM (1,1 L) a 0 °C. La mezcla se agitó a RT durante 3 h. Se añadió agua helada (800 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x1 L). Las capas orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato 1-*terc*-butílico de (*R*)-4-bencilo (72,0 g, 205 mmol) como un aceite incoloro. LCMS (Sistema 1, Método F) Tr = 1,59 min, m/z 251,0 (M-100+H)⁺, 295 (M-56+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,38-7,29 (m, 5H), 5,15 (br s, 2H), 4,17-4,08 (m, 2H), 4,00 (s, 1H), 3,86-3,83 (m, 1H), 3,57 (m, 2H), 2,99 (m, 3H), 1,48-1,41 (s, 9H).

Paso 2

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 16,4 g, 411 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 2-(hidroximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato 1-*terc*-butílico de (*R*)-4-bencilo (72,0 g, 205 mmol) en THF (822 mL) a -10 °C. La mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, se añadió yodometano (64,2 g, 452 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a -10 °C. La mezcla se vertió en NH₄Cl aq. sat. (500 mL), y la mezcla se extrajo con MTBE (3x800 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó mediante cromatografía

en columna sobre gel de sílice (MTBE al 20-30 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-(metoximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato 1-*terc*-butílico de (*R*)-4-bencilo (41,0 g, 113 mmol) como un aceite amarillo pálido. LCMS (Sistema 1, Método F) Tr = 1,77 min, m/z 309,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,35-7,27 (m, 5H), 5,19-5,09 (m, 2H), 4,19-3,85 (m, 4H), 3,39-3,26 (m, 5H), 3,04-2,94 (m, 3H), 1,49-1,29 (s, 9H).

Paso 3

A una solución de 2-(metoximetil)piperazin-1,4-dicarboxilato 1-*terc*-butílico de (*R*)-4-bencilo (41,0 g, 113 mmol) en DCM (500 mL) se le añadió TFA (100 mL) a RT. La mezcla de reacción se agitó a RT durante 4 h. Se evaporó el TFA y el residuo se repartió entre DCM (500 mL) y NaHCO₃ aq. sat. (300 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (29,0 g, 110 mmol) como un aceite amarillo. LCMS (Sistema 1, Método F) Tr = 1,33 min, m/z 265,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 4

A una solución de 3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (29,0 g, 110 mmol) en ACN (400 mL) y agua (133 mL) se le añadió formaldehído aq. (37 %, 27,8 g, 340 mmol), la mezcla se agitó a RT durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (46,5 g, 219 mmol) a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante la noche. El pH de la mezcla se llevó a 8 mediante la adición de NaHCO₃ aq. sat., el ACN se evaporó a presión reducida y la solución acuosa resultante se extrajo con DCM (3x400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (27,0 g, 97 mmol) como un aceite amarillo. LCMS (Sistema 1, Método F) Tr = 1,45 min, m/z 279,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 5

Se añadió Pd/C (10 %, 2,70 g) a una solución de 3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (27,0 g, 97,0 mmol) en MeOH (750 mL), y la mezcla se agitó a RT durante la noche en H₂. La mezcla se filtró a través de celite y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (14 g, 97,0 mmol) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3,44 (dd, *J* = 10,0, 5,6 Hz, 1H), 3,45-3,41 (m, 4H), 2,96-2,85 (m, 2H), 2,72-2,63 (m, 2H), 2,48-2,42 (m, 1H), 2,18-2,09 (m, 5H).

Procedimiento alternativo:

Paso 1

Se realizaron cinco lotes en paralelo: 4 x 1,49 kg y uno de 1,0 kg.

A una solución de (R)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,49 kg, 6,89 mol, 1,0 eq) en THF (14,9 L) se le añadió en porciones NaH (303 g, 7,58 mol, 60 %, 1,1 eq) a 20 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Se añadió yoduro de metilo (1,08 kg, 7,58 mol, 472 mL, 1,1 eq) por goteo a la mezcla a 20-30 °C. La mezcla se agitó a 20 °C durante 0,5 h. Se añadió lentamente más NaH (386 g, 9,65 mol, 60 %, 1,4 eq) a la mezcla a 20 °C, la mezcla se agitó a 20-30 °C durante 0,5 h. Se añadió más yoduro de metilo (1,37 kg, 9,65 mol, 600 mL, 1,4 eq) por goteo a la mezcla a 20 °C. La mezcla resultante se agitó a 20 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl sat. aq. (1,49 L) a 0 °C, se diluyó con más NH₄Cl sat. aq. (13,41 L) y luego se extrajo con EtOAc (14,9 L, 7,45 L). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (14,9 L) se secaron con Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se combinó material de 5 lotes. El compuesto (R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (5,80 kg, 23,7 mol, rendimiento del 86,1 %) se obtuvo como un aceite amarillo.

Paso 2

Se realizaron tres lotes en paralelo.

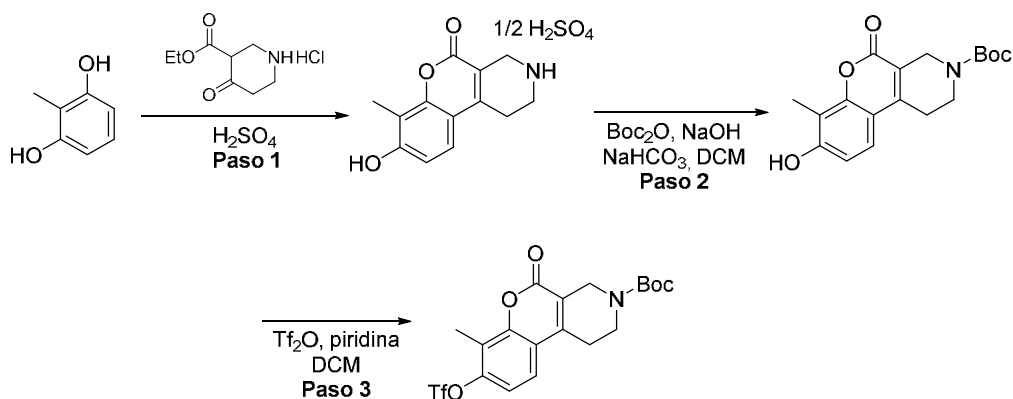
A una solución de (R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de terc-butilo (1,93 kg, 7,90 mol, 1,0 eq) en EtOAc (3,86 L) se le añadió HCl/EtOAc (4 M, 15,4 L, 7,82 eq) a 20 °C, la mezcla se agitó a 20 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. Se combinó material de 3 lotes. Se obtuvo clorhidrato de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (5,44 kg) como un sólido amarillo.

Paso 3

Se realizaron dos lotes en paralelo.

A una solución de clorhidrato de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (2,72 kg, 15,1 mol, 1,0 eq) en MeOH (13,6 L) se le añadió K₂CO₃ (2,29 kg, 16,6 mol, 1,1 eq) a 10-20 °C. La mezcla se agitó a 20-30 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró a 35 °C a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió con DCM (13,6 L) y se agitó a 20-30 °C durante 0,5 h, el sólido se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El residuo se disolvió con DCM (10 L) y se añadió Na₂SO₄, la suspensión se agitó a 20-30 °C durante 0,5 h, se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar el producto. Se combinó material de 3 lotes. Se obtuvo clorhidrato de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (2,90 kg, 20,1 mol) como aceite marrón.

Intermedio 2: 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo



Paso 1

Una mezcla de 2-metilbenceno-1,3-diol (25,0 g, 202 mmol) y 4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo clorhidrato (41,7 g, 202 mmol) en ácido sulfúrico (64 %, 200 mL) se agitó a RT durante la noche. La reacción se inactivó mediante la adición de agua helada (300 mL) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar hemisulfato de 8-hidroxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona (46,0 g, 164 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (Sistema 2, Método B) Tr 0,38 min, *m/z* 232,2 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺).

Paso 2

Se añadió hidróxido de sodio aq. a 1 M (115 mL, 115 mmol) a una mezcla de hemisulfato de 8-hidroxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona (30,0 g, 107 mmol) en DCM (500 mL) y la reacción se agitó a RT durante 30 min. Luego se añadió NaHCO₃ aq. sat. (200 mL) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (25,7 g, 118 mmol) y la reacción se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se evaporó y el precipitado resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua, hexano y se secó para proporcionar 7-cloro-8-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (25,0 g, 75,5 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (Sistema 2, Método B) Tr = 1,74 min, *m/z* 354,0 (*M*+*Na*)⁺ (*ES*⁺).

Paso 3

A una mezcla de 7-cloro-8-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (25,0 g, 75,5 mmol) en DCM (400 mL) se le añadió piridina (11,9 g, 151 mmol), la mezcla se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió por goteo anhídrido trifluorometanosulfónico (21,3 g, 75,5 mmol). Se permitió que la solución se calentara hasta RT y esta se agitó durante 1 h. Se añadió agua (300 mL) y la fase orgánica se separó, se lavó con HCl aq. a 0,1 N (50 mL) y salmuera (200 mL), se secó (Na₂SO₄) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-2 %/DCM) para proporcionar 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (30,0 g, 64,8 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método B). Tr = 2,14 min, *m/z* 486,1 (*M*+*Na*)⁺ (*ES*⁺).

Procedimiento alternativo:

Paso 1

Se realizaron 2 lotes x 500 g en paralelo.

A una solución de 2-metilbenceno-1,3-diol (500 g, 4,03 mol, 1,0 eq) en ácido sulfúrico (5,0 L, 75 %) se le añadió clorhidrato de 4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo (920 g, 4,43 mol, 1,1 eq) a 20 °C, la mezcla de reacción se agitó a 30 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se añadió a agua helada (20 L). El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua (5,0 L) y hexano (3,0 L). La torta de filtración se secó a presión reducida. El producto en bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. Se combinaron los materiales de los dos lotes. Se obtuvo hemisulfato de 8-hidroxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona (3,50 kg, en bruto) como un sólido blanco.

Paso 2

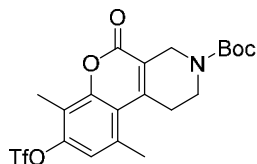
A una suspensión de hemisulfato de 8-hidroxi-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona (3,15 kg, 6,42 mol, 1,0 eq) en THF (19 L) se le añadió NaOH (1,0 M, 3,71 L) y la mezcla se agitó a 25 °C durante 0,5 h. Se añadió NaHCO₃ aq. sat. (165 mL) y dicarbonato de di-*tert*-butilo (1,40 kg, 6,42 mol, 1,0 eq) a la mezcla. La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 12 h. La mezcla de reacción se concentró a 35 °C a presión reducida para retirar el THF, el residuo se filtró y se lavó con agua (2,0 L) y hexano (4,0 L). El producto en bruto se trituró con n-hexano/acetona 1/1 (4,0 L) a 20 °C durante 12 h. Se obtuvo 7-cloro-8-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (2,14 kg, 5,76 mol, rendimiento del 89,7 %) como un sólido blanco.

Paso 3

Se realizaron 7 lotes en paralelo: 5 lotes x 330 g, un lote de 290 g y un lote de 200 g.

A una solución de 7-cloro-8-hidroxi-5-oxo-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (330 g, 996 mmol, 1,0 eq) en DCM (1,65 L) se le añadió piridina (197 g, 2,49 mol, 201 mL, 2,5 eq) a -10-0 °C, y luego se añadió por goteo anhídrido trifluorometanosulfónico (421 g, 1,49 mol, 246 mL, 1,5 eq) a la mezcla a la misma temperatura. La mezcla se agitó a -10-0 °C durante 0,5 h hasta que se completó la reacción mediante HPLC. La mezcla de reacción se inactivó mediante la adición de agua (1,65 L) a -10-0 °C, luego la fase orgánica se separó, se lavó con HCl (0,1 M, 0,9 L) y salmuera (1,65 L), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró a 35 °C a presión reducida para proporcionar el producto en bruto. Se combinaron siete lotes para una purificación adicional. El producto en bruto se trituró con n-heptano (5,0 L) a 20 °C durante 1 h. El sólido se filtró y la torta de filtración se secó a 35 °C para obtener 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (2,64 kg, pureza del 99,0 %, rendimiento del 88,2 %) como un sólido amarillo pálido.

Intermedio 3: 7,10-dimetil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado mediante un método análogo al de 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 2) a partir de 2,5-dimetilbenceno-1,3-diol (10,0 g, 73 mmol). Rendimiento: 9,3 g, 19,5 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,47 min, m/z 422,2 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Procedimiento alternativo:

Paso 1

Se realizaron 3 lotes en paralelo: 50,0 g y 2 x 225 g.

Una mezcla de 2,5-dimetilbenceno-1,3-diol (225 g, 1,63 mol, 1,0 eq), 4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo clorhidrato (371 g, 1,79 mol, 1,1 eq, HCl) en H₂SO₄ (75 %, 2250 mL) se degasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 30 °C durante 96 h en atmósfera de nitrógeno. Los tres lotes se combinaron y se vertieron en agua helada (6750 mL) a 0-10 °C, y el sólido se recuperó mediante filtración y se lavó con agua (2 x 120 mL). La torta de filtración se secó a presión reducida. El producto en bruto se utilizó en el paso siguiente sin purificación adicional. Se obtuvo hemisulfato de 8-hidroxi-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona (1,27 kg, en bruto) como un sólido blanco.

Paso 2

Una mezcla de hemisulfato de 8-hidroxi-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona (1,15 kg, 3,58 mol, 1,0 eq), carbonato de *terc*-butilo (687 g, 3,15 mol, 723 mL, 0,88 eq), NaHCO₃ (1,14 M, 890 mL, 0,28 eq) y NaOH (1,0 M, 4,30 L, 1,2 eq) en THF (16,5 L) se degasificó y se purgó con nitrógeno 3 veces, y luego la mezcla se agitó a 15-25 °C durante 12 h en atmósfera de nitrógeno. El sólido se filtró y el filtrado concentró a presión reducida para proporcionar un residuo. El producto en bruto se purificó mediante recristalización a partir de 1000 mL de acetona/n-hexano 1/1. Se obtuvo 8-hidroxi-7,10-dimetil-5-oxo-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (489 g, 1,42 mol, rendimiento del 39,5 %) como un sólido blanco.

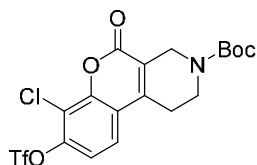
Paso 3

Se realizaron dos lotes de 239,5 g en paralelo.

A una mezcla de 8-hidroxi-7,10-dimetil-5-oxo-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-

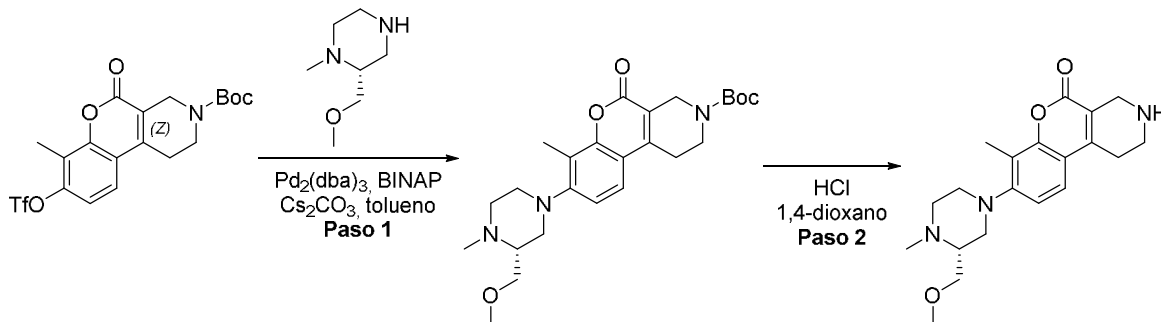
carboxilato de terc-butilo (239,5 g, 693 mmol, 1,0 eq) en DCM (2,40 L) se le añadió piridina (137 g, 1,73 mol, 140 mL, 2,5 eq) a -10-0 °C, y luego anhídrido trifluorometanosulfónico (293 g, 1,04 mol, 172 mL, 1,5 eq) a -10-0 °C. La mezcla se agitó a -10-0 °C durante 0,5 h. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua (1,12 L) a -10-0 °C, la fase orgánica se separó y se extrajo con DCM (718 mL). La fase orgánica combinada se lavó con HCl (1,0 M, 3 x 718 mL) y salmuera (1,12 L) se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar un residuo. Se combinaron dos lotes para una purificación adicional. El producto en bruto se trituró con n-heptano (1,5 L) a 25 °C durante 1 h, se filtró y se concentró a presión reducida. Se obtuvo 7,10-dimetil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo (459 g, 959 mmol, rendimiento del 69,2 %, pureza del 99,8 %) como un sólido amarillo claro.

Intermedio 4: 7-cloro-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo



Preparado mediante un método análogo al de 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2) a partir de 2-clorobenceno-1,3-diol (20,0 g, 139 mmol). Rendimiento: 31,0 g, mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,97 min, m/z 428,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 5: (R)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Paso 1

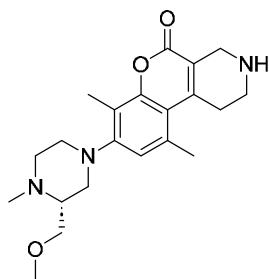
Una mezcla de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 3,73 g, 25,9 mmol), 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 2, 8,0 g, 17,3 mmol), Cs₂CO₃ (11,2 g, 34,6 mmol), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (1,58 g, 1,73 mmol) y BINAP (2,16 g, 3,46 mmol) en tolueno (87 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción

se enfrió hasta RT, se añadió EtOAc y la mezcla se filtró, el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/éter de petróleo y luego MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (7,8 g, 17,0 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 2,19 min, 458,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

A una solución de 8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(2*H*)-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (7,8 g, 17,0 mmol) en MeOH (100 mL) se le añadió solución de HCl a 4 M en 1,4-dioxano (100 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con DCM (2x20 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta un pH = 7-8 mediante la adición de NaHCO₃ aq. sat. y se lavó con DCM (20 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta un pH = 10-11 con Na₂CO₃ aq. sat. y se extrajo con DCM (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (*R*)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona (3,5 g, 9,8 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,48 min, 358,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,49 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 3H), 3,36-3,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 3H), 2,84-2,81 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 2H), 2,62-2,57 (m, 1H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,29-2,26 (m, 6H).

Intermedio 6: (*R*)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 3,6 g, 25,2 mmol) y 7,10-dimetil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 3, 8,0 g, 16,8 mmol). Rendimiento: 4,4 g, 11,8 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,34 min, 372,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,80 (s, 1H), 3,58-3,53 (m, 3H), 3,34-3,30 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 3,01-2,94 (m, 3H), 2,90-2,88 (m, 2H), 2,82-2,77 (m, 2H), 2,65 (s, 3H), 2,61-2,56 (m, 1H), 2,39-2,35 (m, 2H), 2,28 (s,

3H), 2,20 (s, 3H).

Procedimiento específico:

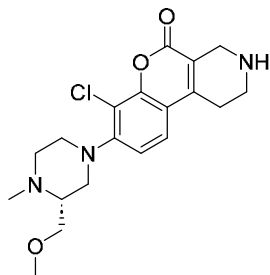
Paso 1

A una solución de 7,10-dimetil-5-oxo-8-(trifluorometilsulfonilo)-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (40,0 g, 83,9 mmol) en tolueno (850 mL) se le añadió Cs_2CO_3 (54,7 g, 167,7 mmol), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (7,7 g, 8,39 mmol), BINAP (10,4 g, 16,77 mmol) y (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (15,7 g, 109,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 100 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente, se añadió acetato de etilo y el sólido resultante se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a 45 °C a presión reducida y se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/éter de petróleo y luego MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (30,0 g, pureza del 92,4 %, rendimiento del 76 %) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,14 min, m/z 472,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

A una solución de 8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de (R)-terc-butilo (30,0 g, 63,7 mmol) en dioxano (120 mL) se le añadió HCl en dioxano (4 M, 120 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se concentró a 45 °C a presión reducida. Se añadió agua (200 mL) y la fase acuosa se lavó con DCM (2 x 80 mL). Se descartó la capa de DMC. El pH se ajustó hasta 7~8 con NaHCO_3 y la fase acuosa se lavó con DCM (80 mL). Se descartó la capa de DMC. El pH se ajustó hasta 10~11 con Na_2CO_3 y la fase acuosa se extrajo con DCM (3 x 120 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 anhidro, se filtraron y se concentraron a 35 °C a presión reducida para proporcionar (R)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-3,4-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-5(2H)-ona (21,0 g, pureza >95 %, rendimiento del 89 %) como un sólido amarillo.

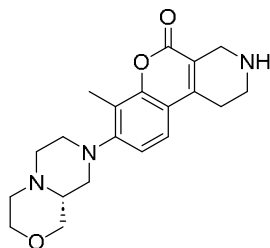
Intermedio 7: (R)-7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (R)-2-(metoximetil)-1-

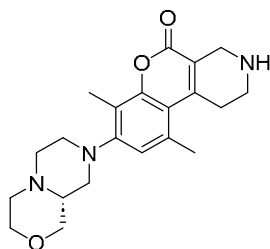
metilpiperazina (Intermedio 1, 671 mg, 4,7 mmol) y 7-cloro-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 4, 1,5 g, 3,1 mmol). Rendimiento: 330 mg, 0,87 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,31 min, *m/z* 377,2 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,61 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 7,13 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 3H), 3,44-3,32 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,01 (br s, 2H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,74 (br s, 2H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 2H), 2,28 (s, 3H).

Intermedio 8: (*R*)-8-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona



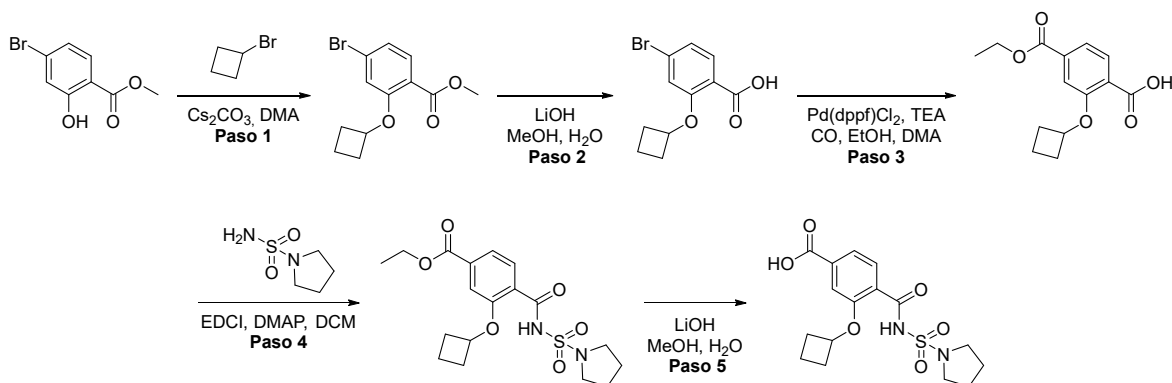
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina (936 mg, 5,89 mmol) y 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2, 2,1 g, 5,54 mmol). Rendimiento: 900 mg, 2,53 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método F) Tr = 1,23 min, *m/z* 355,9 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺).

Intermedio 9: (*R*)-8-(hexahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazin-8(1*H*)-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-octahidropirazino[2,1-*c*][1,4]oxazina (233 mg, 1,63 mmol) y 7,10-dimetil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 3, 600 mg, 1,26 mmol). Rendimiento: 31,0 g, mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,97 min, *m/z* 428,0 (*M*-56+*H*)⁺ (*ES*⁺).

Intermedio 10: ácido 3-ciclobutoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de 4-bromo-2-hidroxibenzoato (3,0 g, 13,0 mmol), bromociclobutano (3,5 g, 26,0 mmol) y Cs_2CO_3 (8,5 g, 26,0 mmol) en DMA (30 mL) se agitó a 80 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-ciclobutoxibenzoato de metilo (3,0 g, 10,6 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 2,02 min, m/z 285,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 2

Una mezcla de 4-bromo-2-ciclobutoxibenzoato de metilo (3,0 g, 10,5 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,3 g, 31,6 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (10 mL) se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta un pH = 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-ciclobutoxibenzoico (2,50 g, 9,30 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,25 min, m/z 271,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 3

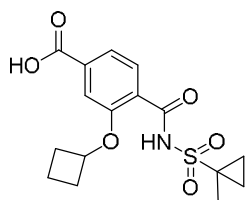
Una mezcla de ácido 4-bromo-2-ciclobutoxibenzoico (1,4 g, 5,16 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (0,8 g, 1,04 mmol) y trietilamina (2,6 g, 25,7 mmol) en DMA (8 mL) y EtOH (30 mL) se agitó a 90 °C durante la noche en atmósfera de CO. La reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con agua (80 mL) y se lavó con EtOAc (3x40 mL). Luego el pH de la capa acuosa se ajustó hasta un pH = 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-ciclobutoxi-4-(etoxicarbonil)benzoico (1,1 g, 4,16 mmol) como un sólido marrón que se usó sin purificación adicional en el paso siguiente. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,27 min, m/z 265,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 4

Una mezcla de ácido 2-ciclobutoxi-4-(etoxicarbonil)benzoico (600 mg, 2,27 mmol), EDCI (871 mg, 4,54 mmol), pirrolidin-1-sulfonamida (512 mg, 3,41 mmol) y DMAP (549 mg, 4,49 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a RT durante la noche. La reacción se diluyó con agua (20 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-ciclobutoxi-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoato de etilo (880 mg, 2,22 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,65 min, m/z 397,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

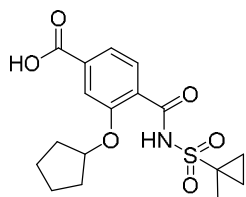
Paso 5

Una mezcla de 3-ciclobutoxi-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoato de etilo (400 mg, 1,0 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (127 mg, 3,03 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (5 mL) se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el pH de la solución acuosa resultante se ajustó hasta un pH = 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N, la solución resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4) y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-ciclobutoxi-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoico (330 mg, 0,90 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,13 min, m/z 369,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 11: ácido 3-ciclobutoxi-4-(1-metilciclopropilsulfonilcarbamoil)benzoico

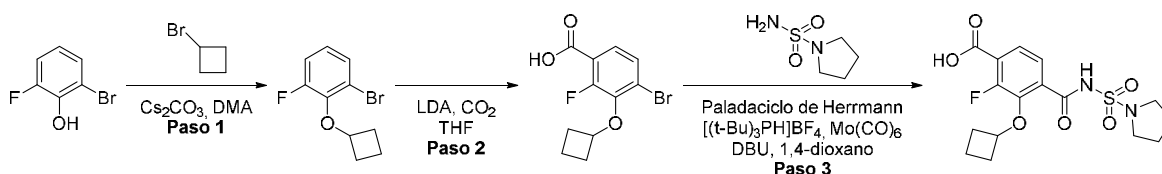
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 10 a partir de 4-bromo-2-hidroxibenzoato (3,0 g, 13,0 mmol) y bromociclobutano (3,5 g, 26,0 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 310 mg, 0,88 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,95 min, m/z 354,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 12: ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 10 a partir de 4-bromo-2-hidroxibenzoato (5,0 g, 21,6 mmol) y bromociclopentano (12,9 g, 86,6 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 1,0 g, 2,72 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,07 min, m/z 366,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 13: ácido 3-ciclobutoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de 2-bromo-6-fluorofenol (2,0 g, 10,5 mmol), bromociclobutano (2,8 g, 20,9 mmol) y Cs₂CO₃ (10,2 g, 31,4 mmol) en DMA (50 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (150 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-2-ciclobutoxi-3-fluorobenceno (2,2 g, 8,98 mmol) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ: 7,35 (dd, J = 8,0, 1,2 Hz, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,00-6,94 (m, 1H), 4,70-4,63 (m, 1H), 2,32-2,20 (m, 4H), 1,81-1,72 (m, 1H), 1,58-1,49 (m, 1H).

Paso 2

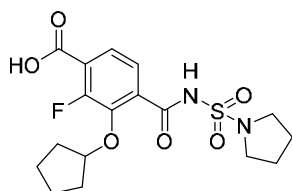
A una solución de 1-bromo-2-ciclobutoxi-3-fluorobenceno (2,20 g, 8,98 mmol) en THF (70 mL) se le añadió lentamente LDA a 2 M (5,4 mL, 10,8 mmol) a -70 °C y se agitó durante 1 h, luego se añadió lentamente hielo seco (10 g) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl aq. sat. (100 mL) y se repartió con EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-3-ciclobutoxi-2-fluorobenzoico (1,6 g, 5,53 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,36 min, m/z 287,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 3

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-ciclobutoxi-2-fluorobenzoico (650 mg, 2,25 mmol), pirrolidin-1-

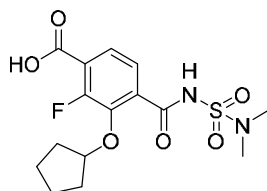
sulfonamida (1,01 g, 6,75 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio (II) (paladaciclo de Herrmann, 216 mg, 0,23 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (133 mg, 0,46 mmol), molibdeno hexacarbonilo (891 mg, 3,38 mmol) y DBU (1,03 g, 6,75 mmol) en 1,4-dioxano (20 mL) se agitó a 140 °C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. La mezcla se concentró a presión reducida, el residuo se tomó en K₂CO₃ aq. a 2 M (40 mL) y se lavó con EtOAc (3x40 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta un pH = 4 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y luego se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar ácido 3-ciclobutoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico (200 mg, 0,52 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,99 min, m/z 385,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 14: ácido 3-(ciclopentiloxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



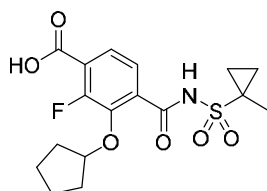
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 a partir de 2-bromo-6-fluorofenol (50,0 g, 263 mmol) y bromociclopentano (78,0 g, 526 mmol). Rendimiento: 32,0 g, 79,9 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,11 min, m/z (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 15: ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



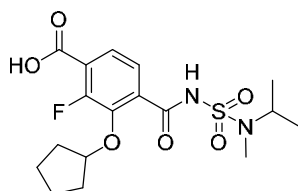
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 14 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 410 mg, 1,10 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,96 min, m/z 373,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 16: ácido 3-(ciclopentiloxi)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



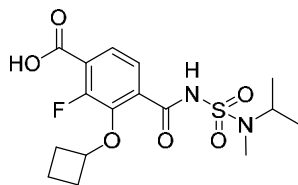
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 14 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 440 mg, 1,14 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,01 min, m/z 384,2 (M-H)⁻ (ES).

Intermedio 17: ácido 3-(ciclopentiloxy)-2-fluoro-4-(N-isopropil-N-metilsulfamoilcarbamoil)benzoico



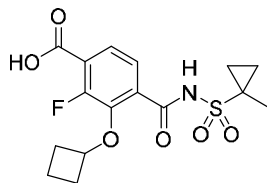
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 14 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N-metil-N-isopropilsulfamoil amida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 220 mg, 0,55 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,99 min, m/z 401,0 (M-H)⁻ (ES).

Intermedio 18: ácido 3-ciclobutoxi-2-fluoro-4-((N-isopropil)-N-metilsulfamoil)carbamoil)benzoico



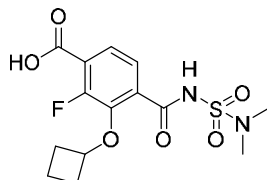
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N-metil-N-isopropilsulfamoil amida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 240 mg, 0,62 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,94 min, m/z 387,0 (M-H)⁻ (ES).

Intermedio 19: ácido 3-ciclobutoxi-2-fluoro-4-(1-metilciclopropilsulfonilcarbamoil)benzoico



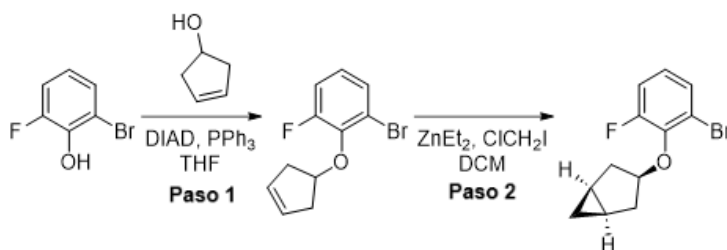
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 500 mg, 1,35 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,85 min, m/z 370,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 20: ácido 3-ciclobutoxi-4-(*N,N*-dimetilsulfamoilcarbamoil)-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 670 mg, 1,86 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,61 min, m/z 361,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 21: (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(2-bromo-6-fluorofenoxi)biciclo[3.1.0]hexano



Paso 1

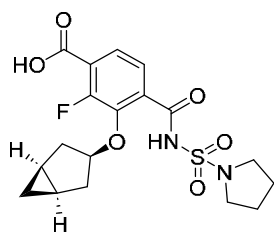
Se añadió DIAD (6,8 g, 33,7 mmol) a una solución de 2-bromo-6-fluorofenol (3,2 g, 16,8 mmol), PPh₃ (8,8 g, 33,7 mmol) y ciclopent-3-en-1-ol (2,1 g, 25,3 mmol) en THF (150 mL) a 0 °C, la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se diluyó con agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1 %/éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-2-(ciclopent-3-en-1-iloxy)-3-fluorobenceno (2,1 g, 8,17 mmol) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,47-7,45 (m, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 5,77 (s, 2H), 5,06-5,03 (m, 1H), 2,67-2,50 (m, 4H).

Paso 2

Se añadió lentamente una solución de dietilcinc a 1 M en heptano (24,6 mL, 24,6 mmol) en DCM (80 mL) a una solución de cloroyodometano (11,6 g, 65,6 mmol) en DCM (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 1 h. Luego, se añadió una solución de 1-bromo-2-(ciclopent-3-en-1-iloxy)-3-fluorobenceno (2,1 g, 8,2 mmol) en DCM (10 mL) y se permitió que la mezcla alcanzara la RT y esta se agitó durante la noche. La reacción se inactivó mediante la

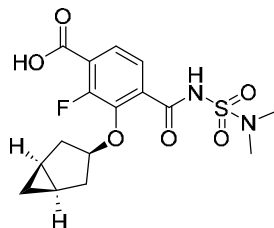
adición de NH_4Cl aq. (50 mL) y se extrajo con DCM (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1 %/éter de petróleo) para proporcionar (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(2-bromo-6-fluorofenoxi)biciclo[3.1.0]hexano (1,7 g, 6,27 mmol) como un aceite amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 7,46-7,43 (m, 1H), 7,33-7,27 (m, 1H), 7,08-7,02 (m, 1H), 4,81-4,78 (m, 1H), 2,18-2,11 (m, 2H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,36-1,30 (m, 2H), 0,86-0,83 (m, 1H), 0,54-0,50 (m, 1H).

Intermedio 22: ácido 3-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



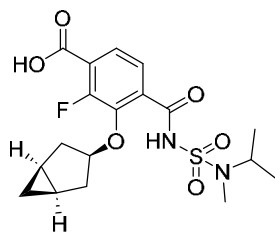
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 (solo Paso 2 y Paso 3) a partir de (1*R*,3*r*,5*S*)-3-(2-bromo-6-fluorofenoxi)biciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 21, 1,2 g, 3,8 mmol) en el Paso 2. Rendimiento: 370 mg, 0,90 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,10 min, m/z 410,9 (M-H^-) (ES^-).

Intermedio 23: ácido 3-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



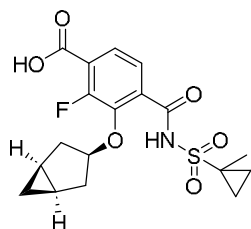
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 22 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 600 mg, 1,55 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,83 min, m/z 385,4 (M-H^-) (ES^-).

Intermedio 24: ácido 3-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-fluoro-4-((*N*-isopropil-*N*-metilsulfamoil)carbamoil)benzoico



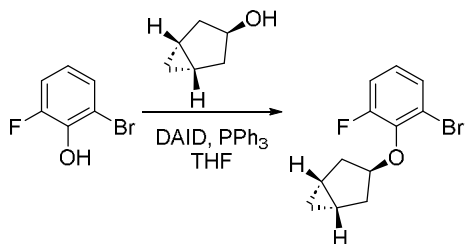
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 22 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N*-metil-*N*-isopropilsulfamoil amida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 356 mg, 0,86 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,21 min, m/z 412,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 25: ácido 3-(((1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 22 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 364 mg, 0,92 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,06 min, m/z 395,9 (M-H)⁻ (ES⁻).

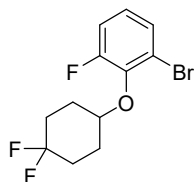
Intermedio 26: (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-bromo-6-fluorofenoxi)biciclo[3.1.0]hexano



Se añadió DIAD (6,4 g, 31,6 mmol) a una mezcla de 2-bromo-6-fluorofenol (2,0 g, 10,5 mmol), (1*R*,3*r*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-ol (1,0 g, 10,5 mmol) y PPh₃ (8,3 g, 31,6 mmol) en THF (50 mL). La reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar (1*R*,3*s*,5*S*)-3-(2-bromo-6-fluorofenoxi)biciclo[3.1.0]hexano (1,9 g, 7,0 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,46-7,43 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,10-7,04 (m, 1H), 4,43-4,35 (m, 1H), 2,17-2,13 (m, 2H), 2,03-1,98 (m, 2H), 1,34-1,30

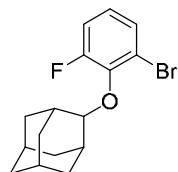
(m, 2H), 0,37-0,32 (m, 1H), 0,07-0,04 (m, 1H).

Intermedio 27: 1-bromo-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3-fluorobenceno



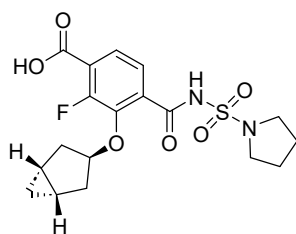
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 26 a partir de 2-bromo-6-fluorofenol (500 mg, 2,62 mmol) y 4,4-difluorociclohexanol (535 mg, 3,93 mmol). Rendimiento: 650 mg, 2,1 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I). Tr = 2,14 min.

Intermedio 28: 2-(2-bromo-6-fluorofenoxi)adamantano



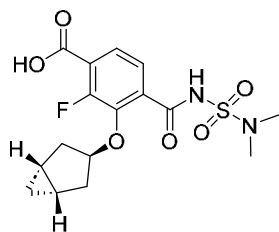
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 26 a partir de 2-bromo-6-fluorofenol (1,0 g, 5,24 mmol) y 2-adamantanol (1,2 g, 7,85 mmol). Rendimiento: 700 mg, 2,2 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I). Tr = 2,21 min.

Intermedio 29: ácido 3-((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoico



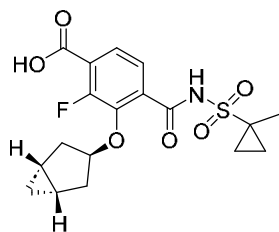
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 (solo Paso 2 y Paso 3) a partir de (1R,3s,5S)-3-(2-bromo-6-fluorofenoxi)biciclo[3.1.0]hexano (Intermedio 26, 1,9 g, 16,7 mmol) en el Paso 2. Rendimiento: 250 mg, 0,61 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,91 min, m/z 411,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 30: ácido 3-((1R,3s,5S)-biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoico



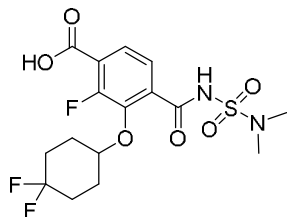
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 29 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 230 mg, 0,60 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,01 min, m/z 384,8 (M-H)⁻ (ES⁻)

Intermedio 31: ácido 3-(((1*R*,3*S*,5*S*)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)benzoico



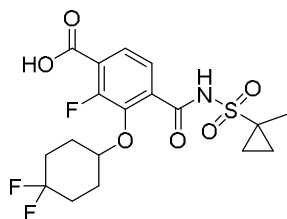
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 29 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 240 mg, 0,60 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,85 min, m/z 396,0 (M-H)⁻ (ES⁻)

Intermedio 32: ácido 3-(4,4-difluorociclohexoxi)-4-(dimetilsulfamoilcarbamoil)-2-fluoro-benzoico



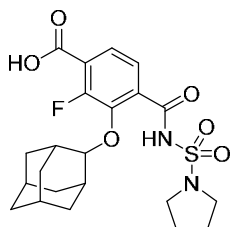
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 (solo Paso 2 y Paso 3) a partir de 1-bromo-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3-fluorobenceno (Intermedio 27, 650 mg, 2,10 mmol) en el Paso 2. El Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 190 mg, 0,45 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,80 min, m/z 423,2 (M+H)⁺ (ES⁻)

Intermedio 33: ácido 3-(4,4-difluorociclohexoxi)-2-fluoro-4-[(1-metilciclopropil)sulfonylcarbamoil]benzoico



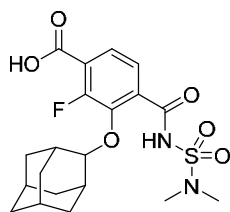
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 32 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 165 mg, 0,38 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,98 min, m/z 434,3 (M+H)⁻ (ES⁻)

Intermedio 34: ácido 3-((adamantan-2-il)oxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



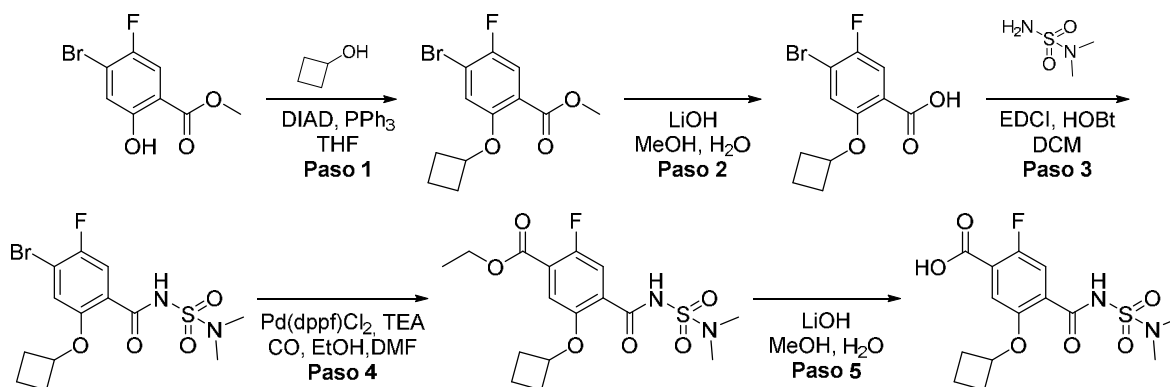
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 (solo Paso 2 y Paso 3) a partir de 2-(2-bromo-6-fluorofenoxi)adamantano (Intermedio 28, 700 mg, 2,15 mmol) en el Paso 2. Rendimiento: 16 mg, 0,03 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,19 min, m/z 467,2 (M+H)⁺ (ES⁺)

Intermedio 35: ácido 3-((adamantan-2-il)oxi)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 34 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 27 mg, 0,06 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,84 min, m/z 439,0 (M+H)⁻ (ES⁻)

Intermedio 36: ácido 5-ciclobutoxi-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



Paso 1

Se añadió DIAD (1,3 mL, 6,42 mmol) a una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (800 mg, 3,21 mmol), PPh₃ (1685 mg, 6,42 mmol) y ciclobutanol (0,38 mL, 4,82 mmol) en THF (25 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se diluyó con agua (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/iso-hexano) para proporcionar 4-bromo-2-ciclobutoxi-5-fluorobenzoato de metilo (619 mg, 2,04 mmol) como un aceite amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,57 (d, J = 8,7 Hz, 1H), 6,97 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,64 (p, J = 7,1 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,51-2,43 (m, 2H), 2,29-2,19 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 1H), 1,75-1,64 (m, 1H).

Paso 2

Una mezcla de 4-bromo-2-ciclobutoxi-5-fluorobenzoato de metilo (619 mg, 2,04 mmol) y LiOH aq. a 2 N (2,0 mL, 4,00 mmol) en MeOH (2 mL) se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-ciclobutoxi-5-fluorobenzoico (424 mg, 1,47 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,24 min, m/z 287,0 (M+H)⁺ (ES⁺)

Paso 3

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-ciclobutoxi-5-fluorobenzoico (212 mg, 0,73 mmol), EDCI (290 mg, 1,51 mmol), pirrolidin-1-sulfonamida (276 mg, 2,23 mmol) y DMAP (185 mg, 1,51 mmol) en DCM (4 mL) se agitó a RT durante la noche. La reacción se diluyó con agua (15 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100 %/iso-hexano) para proporcionar 4-bromo-2-ciclobutoxi-N-(N,N-dimetilsulfamoyl)-5-fluorobenzamida (175 mg,

0,43 mmol) como un sólido blanco. LCMS (Sistema 3, Método I) Tr = 1,43 min, m/z 393,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

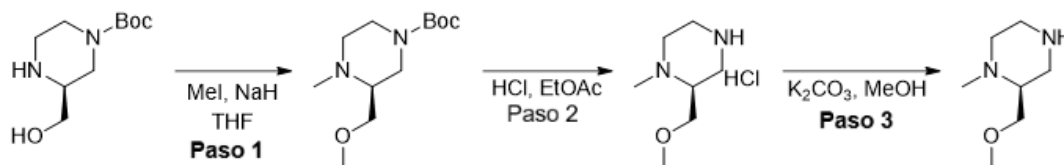
Paso 4

Una mezcla de 4-bromo-2-ciclobutoxi-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-5-fluorobenzamida (175 mg, 0,43 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (16 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (216 mg, 2,14 mmol) en DMF (3,5 mL) y EtOH (2 mL) se agitó a 100 °C durante la noche en atmósfera de CO. La reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x40mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/iso-hexano y luego MeOH al 1 %-10 %/DCM) para proporcionar 5-ciclobutoxi-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoato de etilo (102 mg, 0,25 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,36 min, m/z 387,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 5

Se añadió LiOH·H₂O (1,2 mL, 2,46 mmol) a una solución de 5-(ciclobutoxi)-2-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoato de etilo (102 mg, 0,25 mmol) en MeOH (3,0 mL) y la reacción se agitó a RT durante 1 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre C₁₈ (ACN al 0-100 %/FA al 0,1 % en agua) para proporcionar ácido 5-ciclobutoxi-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico (41 mg, 0,11 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,64 min, m/z 359,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 37: (S)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina



Paso 1

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,3 g, 57,8 mmol) en porciones a una solución de (S)-3-(hidroximetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,0 g, 23,1 mmol) en THF (50 mL) a 0 °C durante 1 h. Luego se añadió yodometano (8,2 g, 57,8 mmol) por goteo a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante 12 h. La reacción se inactivó mediante la adición de NH₄Cl aq. sat. (30 mL) a 0 °C, la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (6,2 g, 25,4 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso

siguiente sin purificación adicional. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 3,87-3,84 (m, 2H), 3,52-3,41 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,06-2,67 (m, 3H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,01 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

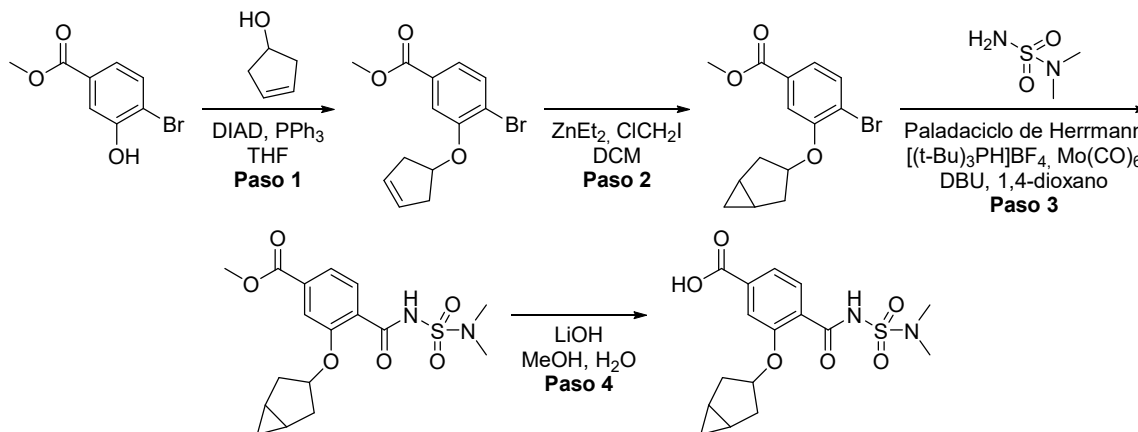
Paso 2

Una mezcla de (S)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (5,7 g, 23,1 mmol, 1,0 eq) y solución de HCl a 4 N en EtOAc (25 mL) en EtOAc (25 mL) se agitó a RT durante 12 h. La mezcla se concentró a presión reducida para proporcionar clorhidrato de (S)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (3,00 g, 16,60 mmol) como un sólido marrón que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 0,33 min, m/z 145,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+)

Paso 3

Una mezcla de clorhidrato de (S)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (1,50 g, 8,30 mmol) y K_2CO_3 (1,26 g, 9,13 mmol, 1,1 eq) en MeOH (7,50 mL) se agitó a RT durante 1 h. La reacción se repartió entre agua (10 mL) y DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar (S)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (1,1 g, 7,63 mmol) como un sólido negro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3,44-3,48 (m, 1H), 3,30-3,35 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,10-3,14 (m, 2H), 2,78-2,85 (m, 2H), 2,63-2,69 (m, 1H), 2,39-2,46 (m, 2H), 2,22 (s, 3H).

Intermedio 38: ácido 3-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Se añadió DIAD (15,9 g, 77,9 mmol) a una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (6,0 g, 26,0 mmol), ciclopent-3-enol (6,6 g, 78,0 mmol) y PPh_3 (20,4 g, 77,9 mmol) en THF (300 mL) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió agua (300 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de

petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-(ciclopent-3-en-1-iloxi)benzoato de metilo (6,0 g, 20,2 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 2, Método C) Tr = 0,86 min, m/z 297,1 2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

Se añadió cloroyodometano (23,6 g, 133 mmol) por goteo a una solución de dietilcinc a 1 M en heptano (67,5 mL) en DCM (75 mL) a 0 °C, la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min, luego se añadió una solución de 4-bromo-3-(ciclopent-3-en-1-iloxi)benzoato de metilo (6,0 g, 20,2 mmol) en DCM (75 mL). La mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl aq. sat. (200 mL) y se extrajo con DCM (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-bromobenzoato de metilo (4,5 g, 14,5 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 2, Método C) Tr = 0,92 min, m/z 311,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

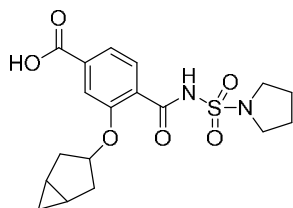
Paso 3

Una mezcla de 3-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-bromobenzoato de metilo (2,0 g, 6,45 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (377 mg, 1,3 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (paladaciclo de Herrmann, 610 mg, 0,65 mmol), molibdeno hexacarbonilo (2,6 g, 9,67 mmol), DBU (2,9 g, 19,35 mmol) y metanosulfonamida (2,4 g, 19,4 mmol) en 1,4-dioxano (50 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con DCM/agua (5:1, 120 mL) y se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar 3-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoato de metilo (1,3 g, 3,40 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método F) Tr = 1,31 min, m/z 383,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 4

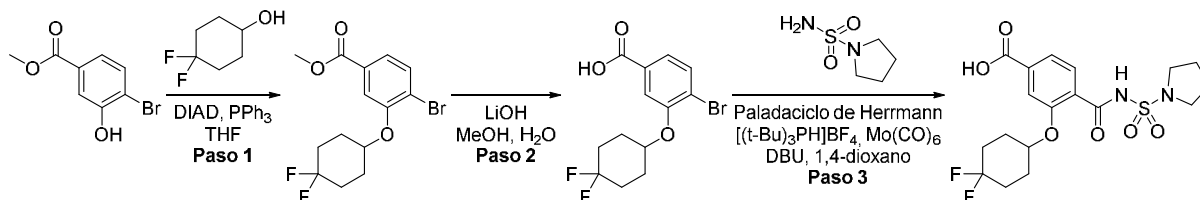
A una mezcla de 3-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoato (1,0 g, 2,62 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (5 mL) se le añadió LiOH·H₂O (660 mg, 15,7 mmol), luego la mezcla se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 5 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico (849 mg, 2,30 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,14 min, m/z 366,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 39: ácido 3-((biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 38 a partir de 4-bromo-3-hidroxibenzoato (6,0 g, 26,0 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 1,3 g, 3,30 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método F) Tr = 1,31 min, m/z 409,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 40: ácido 3-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

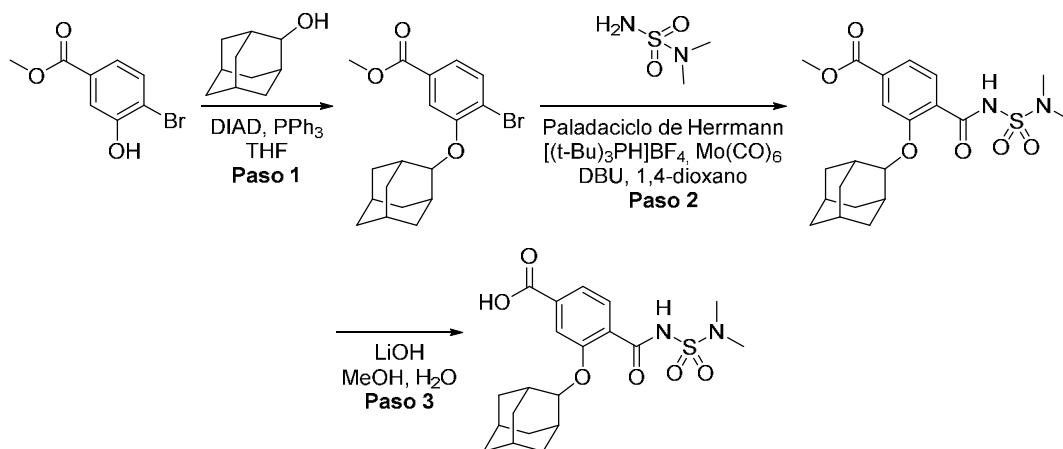
Se añadió DIAD (963 mg, 4,76 mmol) a una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (500 mg, 2,38 mmol), 4,4-difluorociclohexanol (487 mg, 3,57 mmol) y PPh₃ (1,25 g, 4,76 mmol) en THF (12 mL) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-((4,4-difluorociclohexil)oxi)benzoato de metilo (810 mg, 2,32 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 2,07 min.

Paso 2

Una solución de LiOH aq. a 2 M (3,5 mL, 7,0 mmol) a una solución de 4-bromo-3-((4,4-difluorociclohexil)oxi)benzoato de metilo (810 mg, 2,32 mmol) en MeOH (3,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT y, después de ajustar el pH hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N, se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-3-((4,4-difluorociclohexil)oxi)benzoico (530 mg, 1,58 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,38 min, m/z 334,9 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 3

Una mezcla de DBU (0,39 mL, 2,64 mmol), ácido 4-bromo-3-(4,4-(difluorociclohexoxi)benzoico (295 mg, 0,88 mmol), molibdeno hexacarbonilo (594 mg, 1,32 mmol), pirrolidin-1-sulfonamida (397 mg, 2,64 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-o-tolilfosfino)-bencil]dipaladio(II) (paladaciclo de Herrmann, 83 mg, 0,09 mmol) y tri-*tert*-butilfosfoniotetrafluoroborato (51 mg, 0,18 mmol) en 1,4-dioxano (4,7 mL) se agitó a 140 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se disolvió en MeOH (20 mL) y se concentró a presión reducida. La reacción se diluyó con K₂CO₃ aq. a 2 M (30 mL) y se lavó con EtOAc (3x30 mL). La capa acuosa resultante se acidificó hasta un pH 1-2 mediante la adición de HCl aq. a 2 N y se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(4,4-difluorociclohexoxi)-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoico (33 mg, 0,08 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,71 min, m/z 431,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 41: ácido 3-((adamantan-2-il)oxi)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico**Paso 1**

Se añadió DIAD (2,1 mL, 10,5 mmol) a una mezcla de 4-bromo-3-hidroxibenzoato de metilo (1,2 g, 5,24 mmol), adamantan-2-ol (1,2 g, 7,85 mmol) y PPh₃ (2,7 g, 10,5 mmol) en THF (25 mL) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. Se añadió agua (50 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-((adamantan-2-il)oxi)-4-bromobenzoato de metilo (49 mg, 0,12 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,21 min, m/z 421,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 2

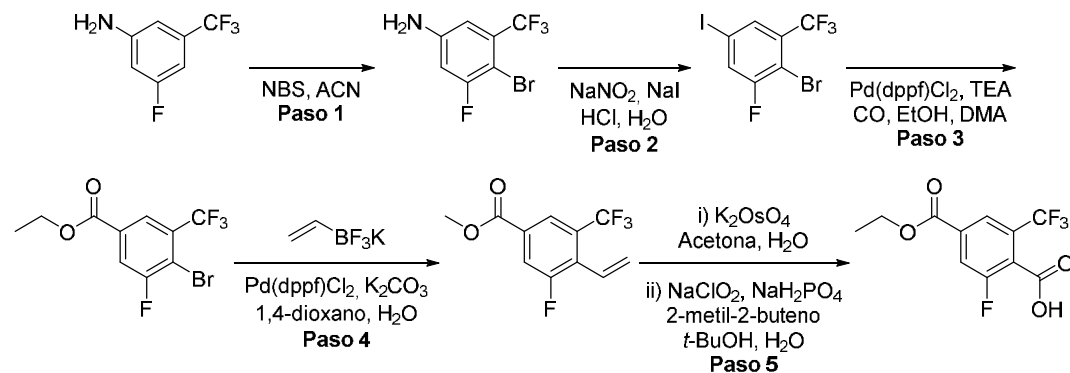
Una mezcla de DBU (0,31 mL, 0,68 mmol), 3-((adamantan-2-il)oxi)-4-bromobenzoato de metilo (249 mg, 0,68 mmol), molibdeno hexacarbonilo (459 mg, 1,02 mmol), *N,N*-dimetilsulfamida

(253 mg, 2,04 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)-bencil]dipaladio(II) (paladaciclo de Herrmann, 128 mg, 0,14 mmol), tri-*tert*-butilfosfoniotetrafluoroborato (79 mg, 0,27 mmol) en 1,4-dioxano (4,5 mL) se agitó a 140 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas. La mezcla se disolvió en MeOH (20 mL) y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10-90 %/iso-hexano) para proporcionar 3-((adamantan-2-il)oxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoato de metilo (124 mg, 0,28 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,62 min, m/z 435,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 3

Una mezcla de 3-((adamantan-2-il)oxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoato de metilo (124 mg, 0,284 mmol) y LiOH aq. a 2 M (0,43 mL, 0,85) en THF (0,4 mL) y MeOH (0,4 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. La mezcla se acidificó hasta un pH 1-2 mediante la adición de HCl aq. a 2 N (10 mL) y se extrajo con EtOAc (2x30 mL). Luego las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(2-adamantiloxi)-4-(dimetilsulfamoilcarbamoil)benzoico (49 mg, 0,12 mmol) como un sólido amarillo pálido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 3, método I) Tr = 1,21 min, m/z 421,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 42: ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico



Paso 1

Se añadió *N*-bromosuccinimida (24,8 g, 140 mmol) en porciones a una solución de 3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (25,0 g, 140 mmol) en ACN (500 mL) a 0 °C, luego la reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (25,0 g, 96,9) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 6,81-6,80 (m, 1H), 6,59 (dd, J = 9,8, 2,6 Hz, 1H), 4,00 (br s, 2H).

Paso 2

Se añadió una solución de NaNO₂ (7,4 g, 107 mmol) en agua (125 mL) a una solución de 4-

bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)anilina (25,0 g, 96,9 mmol) en HCl aq. conc. (250 mL) a 0 °C , y la mezcla se agitó a 0 °C durante 1 h. Luego se añadió NaI (16,0 g, 107 mmol) en porciones y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ aq. sat. (500 mL) y se extrajo con EtOAc (3x500 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-bromo-1-fluoro-5-yodo-3-(trifluorometil)benceno (21,8 g, 59,1 mmol) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7,81 (s, 1H), 7,65 (dd, J = 7,2, 1,6 Hz, 1H).

Paso 3

Una mezcla de 2-bromo-1-fluoro-5-yodo-3-(trifluorometil)benceno (21,8 g, 59,1 mmol), TEA (29,9 g, 295 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (8,7 g, 11,8 mmol) en EtOH (600 mL) se agitó a 80 °C durante la noche en atmósfera de CO. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la RT y esta se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 4 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (13,1 g, 41,6 mmol) como un sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,17 (s, 1H), 7,95 (dd, J = 8,2, 2,2 Hz, 1H), 4,43 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,42 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 4

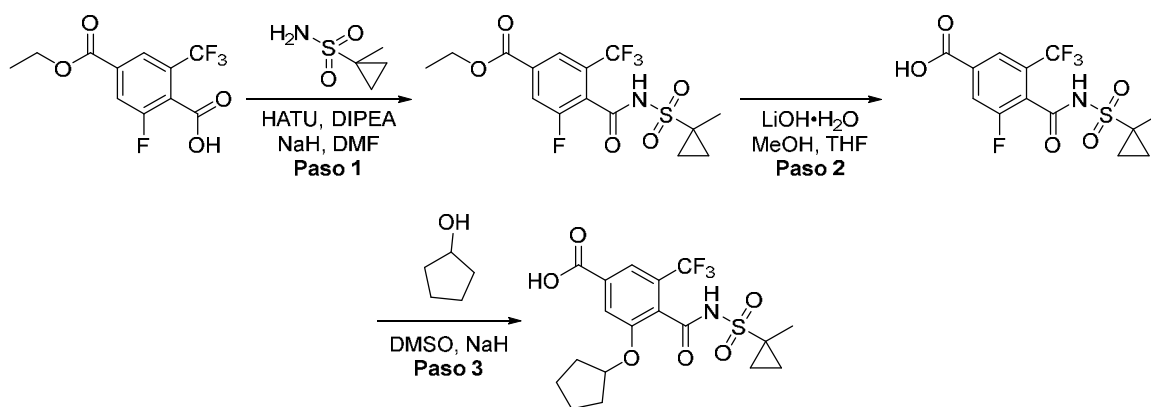
Una mezcla de 4-bromo-3-fluoro-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (8,0 g, 25,4 mmol), viniltrifluoroborato de potasio (10,2 g, 76,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (1,9 g, 2,5 mmol) y K₂CO₃ (7,0 g, 50,8 mmol) en 1,4-dioxano (200 mL) y agua (50 mL) se agitó a 100 °C durante la noche en atmósfera de nitrógeno. Se permitió que la reacción alcanzara la RT y esta se repartió entre agua (300 mL) y EtOAc (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-fluoro-5-(trifluorometil)-4-vinilbenzoato de etilo (5,0 g, 19,2 mmol) como un aceite marrón. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,07 (s, 1H), 7,86 (d, J = 10,8 Hz, 1H), 6,76-6,68 (m, 1H), 5,93 (d, J = 17,6 Hz, 1H), 5,75-5,71 (m, 1H), 4,35 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Paso 5

A una solución de 3-fluoro-5-(trifluorometil)-4-vinilbenzoato de etilo (5,0 g, 19,2 mmol) en acetona (150 mL) y agua (150 mL) se le añadió osmato de potasio(VI) deshidratado (1,4 g, 3,8 mmol) y luego NaIO₄ (16,41 g, 76,74 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se inactivó con Na₂S₂O₃ aq. sat. y se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida.

El residuo se disolvió en ^tBuOH (75 mL) y agua (75 mL), y se añadió NaH₂PO₄·2H₂O (6,9 g, 57,6 mmol) y luego NaClO₂ (5,2 g, 57,6 mmol) y 2-metilbut-2-eno (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Luego, se retiró ^tBuOH a presión reducida, y se ajustó el pH de la mezcla hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N. La solución acuosa se extrajo con DCM (3x100 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (2,5 g, 8,92 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 14,67 (br s, 1H), 8,16 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 8,08 (s, 1H), 4,38 (q, J = 7,1 Hz, 2H), 1,35 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Intermedio 43: ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 5,7 mmol), HATU (2,6 g, 6,9 mmol) y DIPEA (3,0 g, 22,8 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a RT durante 1,5 h. Después de este tiempo, se añadió 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (2,3 g, 17,1 mmol) y luego hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 914 mg, 22,8 mmol). La reacción se agitó a RT durante la noche y luego se vertió en solución acuosa saturada de NH₄Cl aq. sat. (150 mL). Se añadió HCl aq. a 1 N (20 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (1,5 g, 3,8 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,81 min, m/z 398,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

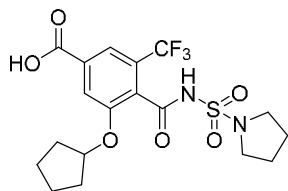
Una mezcla de 3-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (500 mg, 1,26 mmol), LiOH·H₂O (207 mg, 5,04 mmol) en THF (16 mL), MeOH (4 mL) y agua (4 mL) se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego con hexano y se secó para proporcionar

ácido 3-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico (400 mg, 1,08 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,61 min, m/z 387,0 ($M+NH_4^+$) (ES^+).

Paso 3

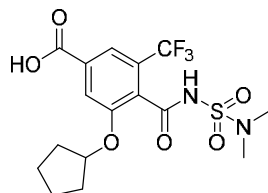
Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 867 mg, 21,7 mmol) en pequeñas porciones a una solución de ácido 3-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico (400,0 mg, 1,08 mmol) en DMSO (15 mL). Luego se añadió ciclopentanol (932 mg, 10,84 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 30 min. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la RT y esta se vertió en NH_4Cl aq. sat. (45 mL). El pH de la solución se ajustó hasta aprox. 8 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. La solución acuosa se extrajo con EtOAc (3x60 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico (275 mg, 0,63) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,08 min, m/z 453,0 ($M+NH_4^+$) (ES^+).

Intermedio 44: ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-((pirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 43 a partir de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 5,7 mmol) excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 255 mg, 0,57 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método G) Tr = 0,45 min, m/z 451,1 ($M+H^+$) (ES^+).

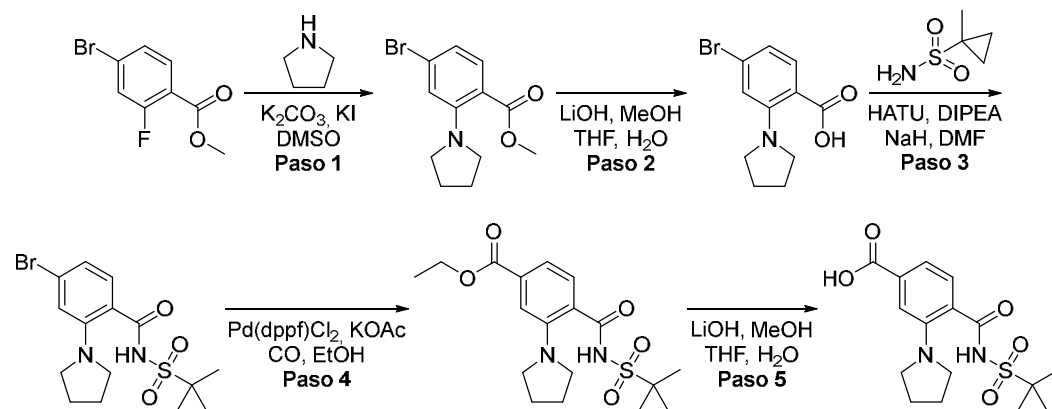
Intermedio 45: ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 43 a partir de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 5,7 mmol) excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento:

400 mg, 0,94 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,00 min, m/z 422,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 46: ácido 4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoico



Paso 1

Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (5,0 g, 21,6 mmol), K_2CO_3 (8,9 g, 64,7 mmol), KI (1,8 g, 10,8 mmol) y pirrolidina (2,3 g, 32,3 mmol) en DMSO (100 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. Se permitió que la reacción alcanzara la RT y esta se repartió entre agua (200 mL) y EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 35 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (5,0 g, 17,7 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,88 min, m/z 283,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 2

Una mezcla de 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzoato de metilo (5,0 g, 17,7 mmol) y LiOH· H_2O (2,9 g, 70,7 mmol) en THF (60 mL), MeOH (15 mL) y agua (15 mL) se agitó a 65 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta RT y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH de la mezcla acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzoico (4,0 g, 14,8 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,09 min, m/z 269,8 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-(pirrolidin-1-il)benzoico (1,1 g, 4,09 mmol), HATU (1,86 g, 4,91 mmol) y DIPEA (2,11 g, 16,36 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a RT durante 1 h, luego se añadió 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (1,7 g, 12,3 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 655 mg, 16,4 mmol), y la reacción se agitó a RT durante la noche. El pH de la mezcla bruta se ajustó hasta aprox. 4 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y la mezcla se

extrajo con EtOAc (3x25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-10 %/DCM) para proporcionar 4-bromo-*N*-(1-metilciclopropilsulfonyl)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida (700 mg, 1,81 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,24 min, m/z 387,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

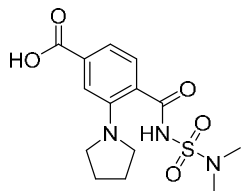
Paso 4

Una mezcla de 4-bromo-*N*-(1-metilciclopropilsulfonyl)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida (700 mg, 1,81 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (265 mg, 0,36 mmol) y acetato de potasio (532 mg, 5,43 mmol) en EtOH (15 mL) se agitó a 90 °C durante la noche en atmósfera de CO. La mezcla se disolvió en MeOH (20 mL) y se concentró a presión reducida. La reacción se disolvió en K_2CO_3 aq. a 2 M (30 mL) y se lavó con EtOAc (3x15 mL). La capa acuosa resultante se acidificó hasta un pH 2-3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y se extrajo con EtOAc (3x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-(1-metilciclopropilsulfonylcarbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoato de etilo (600 mg, 1,58 mmol) como aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,42 min, m/z 381,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

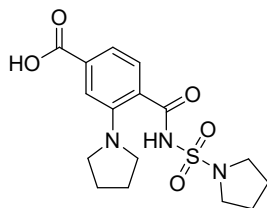
Paso 5

Una mezcla de 4-(1-metilciclopropilsulfonylcarbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoato de etilo (600 mg, 1,58 mmol) y LiOH·H₂O (259 mg, 6,32 mmol) en THF (12 mL), MeOH (3 mL) y agua (3 mL) se agitó a RT durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH de la mezcla acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-(1-metilciclopropilsulfonylcarbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoico (500 mg, 1,42 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,73 min, m/z 353,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

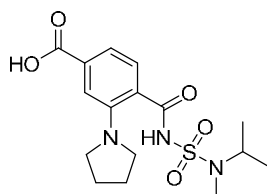
Intermedio 47: ácido 4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoico



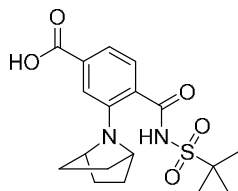
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,94 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método H) Tr = 0,12 min, m/z 342,1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 48: ácido 3-(pirrolidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 370 mg, 1,01 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,72 min, m/z 368,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

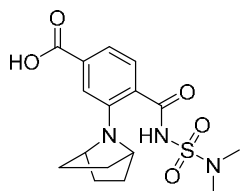
Intermedio 49: ácido 4-((N-isopropil-N-metilsulfamoil)carbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N-metil-N-isopropilsulfamoil amida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 820 mg, 2,22 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método H) Tr = 0,94 min, m/z 369,8 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 50: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico

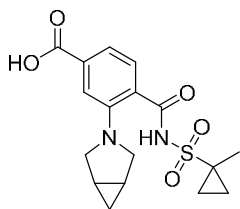
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,5 g, 6,44 mmol) y 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,25 g, 12,9 mmol). Rendimiento: 164 mg, 0,43 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,65 min, m/z 377,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 51: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



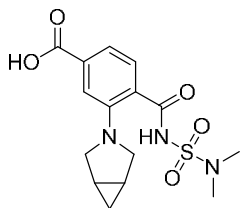
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 50 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 215 mg, 0,59 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,59 min, m/z 366,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 52: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico



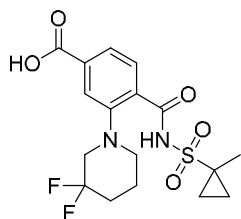
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 8,62 mmol) y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2,15 g, 25,9 mmol). Rendimiento: 430 mg, 1,18 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,27 min, m/z 363,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 53: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoyl)benzoico



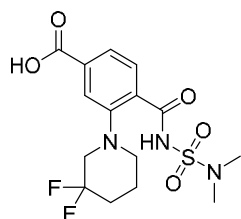
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 52 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 440 mg, 1,25 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,27 min, m/z 352,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 54: ácido 3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico



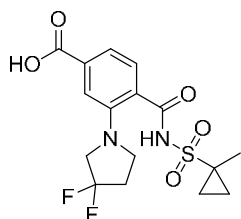
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (3,0 g, 12,9 mmol) y 3,3-difluoropiperidina (4,1 g, 25,8 mmol). Rendimiento: 250 mg, 0,62 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,91 min, m/z 403,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 55: ácido 3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



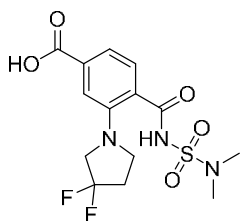
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 54 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 295 mg, 0,76 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,92 min, m/z 392,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 56: ácido 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



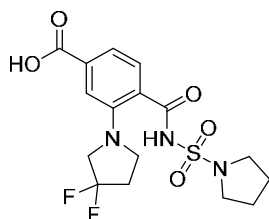
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 8,58 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropirrolidina (3,7 g, 25,8 mmol). Rendimiento: 102 mg, 0,26 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,58 min, m/z 389,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 57: ácido 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



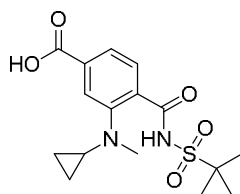
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 56 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 111 mg, 0,29 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,54 min, m/z 378,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 58: ácido 3-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



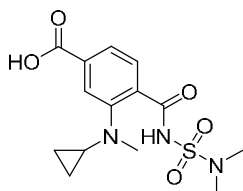
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 56 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 130 mg, 0,32 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,61 min, m/z 404,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 59: ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



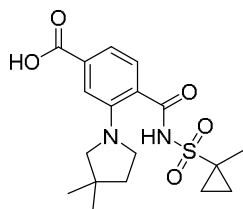
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,6 g, 6,4 mmol) y *N*-metilciclopropanamina (1,36 g, 19,2 mmol). Rendimiento: 215 mg, 0,61 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,80 min, m/z 353,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 60: ácido 3-(ciclopropil(metil)amino)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



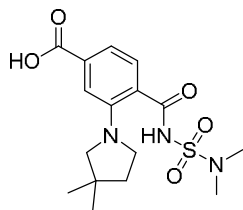
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 59 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 192 mg, 0,56 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,80 min, m/z 342,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 61: ácido 3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)benzoico



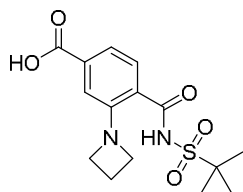
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,1 g, 8,40 mmol) y 3,3-dimetilpirrolidina (2,5 g, 25,2 mmol). Rendimiento: 430 mg, 1,18 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,27 min, m/z 363,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 62: ácido 3-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



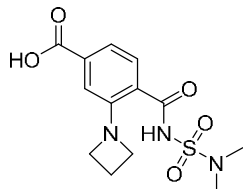
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 61 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 310 mg, 0,84 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,90 min, m/z 370,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 63: ácido 3-(azetidín-1-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)benzoico



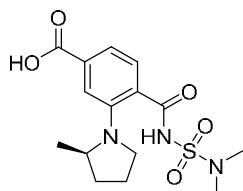
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,1 g, 8,40 mmol) y azetidina (1,44 g, 25,2 mmol). Rendimiento: 200 mg, 0,59 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,31 min, m/z 377,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 64: ácido 3-(azetidín-1-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



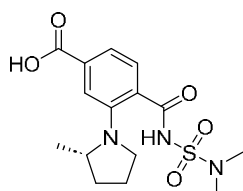
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 63 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 205 mg, 0,63 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,25 min, m/z 328,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 65: ácido (R)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico



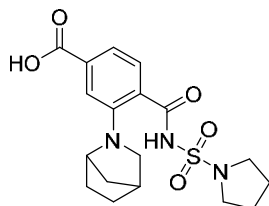
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,5 g, 6,4 mmol) y clorhidrato de (*R*)-2-metilpirrolidina (1,6 g, 12,9 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 355 mg, 1,18 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,84 min, m/z 356,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 66: ácido (S)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico



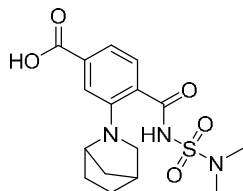
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 65 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,9 g, 7,60 mmol) y (*S*)-2-metilpirrolidina (1,9 g, 22,8 mmol). Rendimiento: 270 mg, 0,76 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,83 min, m/z 356,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 67: ácido 3-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



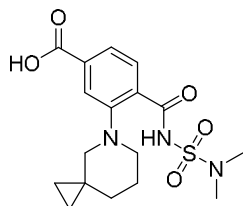
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,5 g, 10,0 mmol) y 2-azabicyclo[2.2.1]heptano (2,9 g, 30 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 460 mg, 1,17 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,83 min, m/z 394,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 68: ácido 3-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



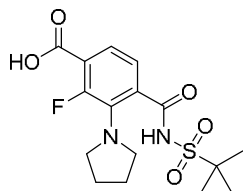
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 67 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N,N-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 440 mg, 1,20 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,91 min, m/z 368,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 69: ácido 4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)benzoico



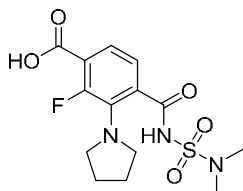
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,3 g, 5,00 mmol) y 5-azaespiro[2.5]octano (1,7 g, 15 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N,N-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 600 mg, 1,57 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,21 min, m/z 382,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 70: ácido 2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-3-(pirrolidin-1-il)benzoico



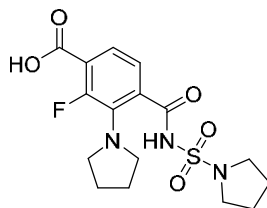
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo (3,0 g, 12,2 mmol) y pirrolidina (1,74 g, 24,5 mmol). Rendimiento: 483 mg, 1,30 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,06 min, m/z 371,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 71: ácido 4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)benzoico



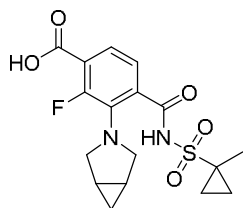
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 70 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 496 mg, 1,38 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,01 min, m/z 360,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 72: ácido 2-fluoro-3-(pirrolidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico



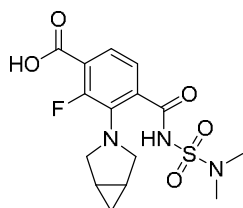
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 70 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 400 mg, 1,08 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,96 min, m/z 386,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 73: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



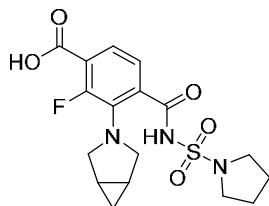
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo (3,0 g, 12,2 mmol) y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (2,9 g, 24,5 mmol). Rendimiento: 260 mg, 0,68 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,10 min, m/z 381,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 74: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



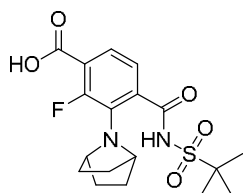
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 73 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 280 mg, 0,75 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,09 min, m/z 370,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 75: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoil)benzoico



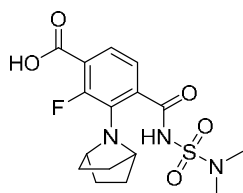
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 73 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 214 mg, 0,54 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,01 min, m/z 398,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 76: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoil)benzoico



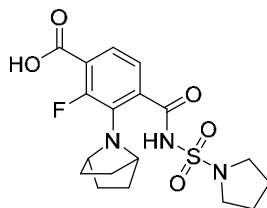
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo (3,1 g, 12,4 mmol) y 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (3,61 g, 37,2 mmol). Rendimiento: 230 mg, 0,58 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,70 min, m/z 397,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 77: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoi)-2-fluorobenzoico



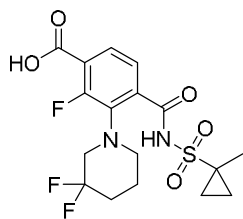
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 76 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N,N-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 275 mg, 0,71 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,48 min, m/z 386,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 78: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoi)benzoico



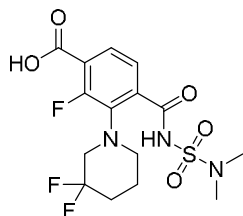
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 76 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,78 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,83 min, m/z 412,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 79: ácido 3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoi)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo (2,0 g, 7,97 mmol) y clorhidrato de 3,3-difluoropiperidina (3,8 g, 23,9 mmol). Rendimiento: 180 mg, 0,43 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,65 min, m/z 421,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 80: ácido 3-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoyl)-2-fluorobenzoico



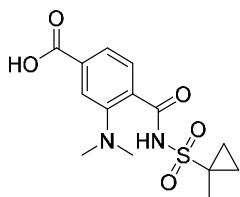
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 79 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N,N-dimetilsulfamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 165 mg, 0,40 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,62 min, m/z 410,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 81: 4-bromo-2-(dimetilamino)benzoato de metilo



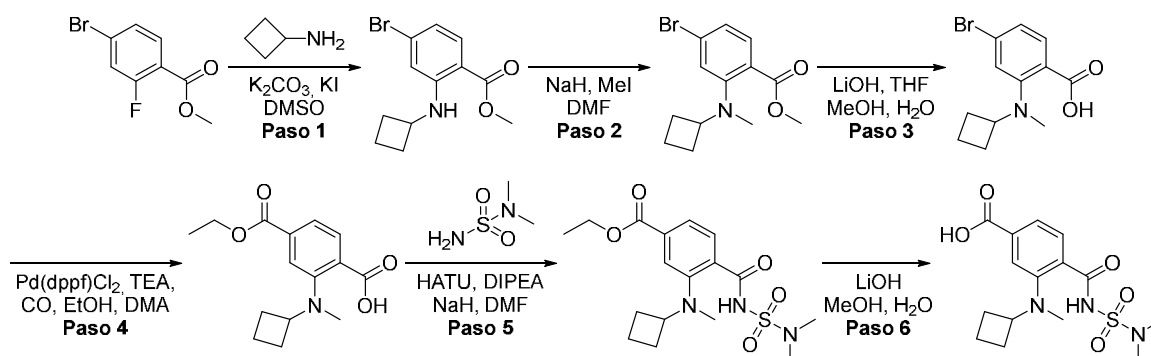
Se añadió hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 1,56 g, 39,12 mmol) a una solución de 2-amino-4-bromobenzoato de metilo (1,5 g, 6,5 mmol) en DMF (14 mL) y la reacción se agitó a RT durante 10 min. Se añadió yodometano (5,6 g, 39,1 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x100 mL), se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-(dimetilamino)benzoato de metilo (365 mg, 1,41 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) , Tr = 1,48 min, m/z 258,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 82: ácido 3-(dimetilamino)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoyl)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (Pasos 2 a 5) comenzando en el Paso 2 a partir de 4-bromo-2-(dimetilamino)benzoato de metilo (Intermedio 81, 340 mg, 1,39 mmol). Rendimiento: 150 mg, 0,46 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,27 min, m/z 327,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 83: ácido 3-(ciclobutil(metil)amino)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,0 g, 4,29 mmol), K₂CO₃ (1,8 g, 12,9 mmol), KI (356 mg, 2,15 mmol) y ciclobutanamina (610 mg, 8,58 mmol) en DMSO (20 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la RT y esta se repartió entre agua (80 mL) y EtOAc (3x80 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM al 35 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo (1,0 g, 3,52 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,69 min, m/z 284,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 422 mg, 17,6 mmol) en pequeñas porciones a una solución de 4-bromo-2-(ciclobutilamino)benzoato de metilo (1,0 g, 3,52 mmol) en DMF (15 mL) y la mezcla se agitó a RT durante 1 h. Se añadió yodometano (3,5 g, 24,6 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl aq. sat. (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (DCM) para proporcionar 4-bromo-2-(ciclobutil(metil)amino)benzoato de metilo (950 mg, 3,19 mmol) como un aceite

amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 2,01 min, m/z 298,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

Una mezcla de 4-bromo-2-(ciclobutil(metil)amino)benzoato (950 mg, 3,19 mmol) y LiOH·H₂O (668 mg, 15,9 mmol) en THF(20 mL), MeOH (5 mL) y agua (5 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-(ciclobutil(metil)amino)benzoico (815 mg, 2,87 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,45 min, m/z 284,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 4

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-(ciclobutil(metil)amino)benzoico (815 mg, 2,87 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (420 mg, 0,57 mmol) y TEA (1,45 g, 14,34 mmol) en DMA (5 mL) y EtOH (20 mL) se agitó a 90 °C durante la noche en atmósfera de CO. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la RT y se le añadió Na₂CO₃ aq. sat. (20 mL). La mezcla de reacción se lavó con EtOAc (3x20 mL) y, después de ajustar el pH de la capa acuosa hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N, se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-(ciclobutil(metil)amino)-4-(etoxicarbonil)benzoico (600 mg, 2,16 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,23 min, m/z 276,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 5

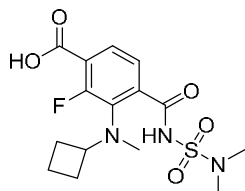
Una mezcla de ácido 2-(ciclobutil(metil)amino)-4-(etoxicarbonil)benzoico (600 mg, 2,16 mmol), EDCI (830 mg, 4,33 mmol), DMAP (529 mg, 4,33 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (537 mg, 4,33 mmol) en DCM (20 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (20 mL) y DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-10 %/DCM) para proporcionar 3-ciclobutil(metil)amino)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoato de etilo (320 mg, 0,83 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,02 min, m/z (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 6

Una mezcla de 3-(ciclobutil(metil)amino)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoato de etilo (320 mg, 0,83 mmol) y LiOH·H₂O (175 mg, 4,17 mmol) en MeOH (16 mL) y en agua (4 mL) se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida, y el pH de la solución acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión

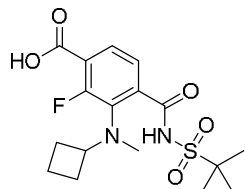
reducida para proporcionar ácido 3-(ciclobutil(metil)amino)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico (200 mg, 0,56 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,14 min, m/z 354,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 84: ácido 3-(ciclobutil(metil)amino)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



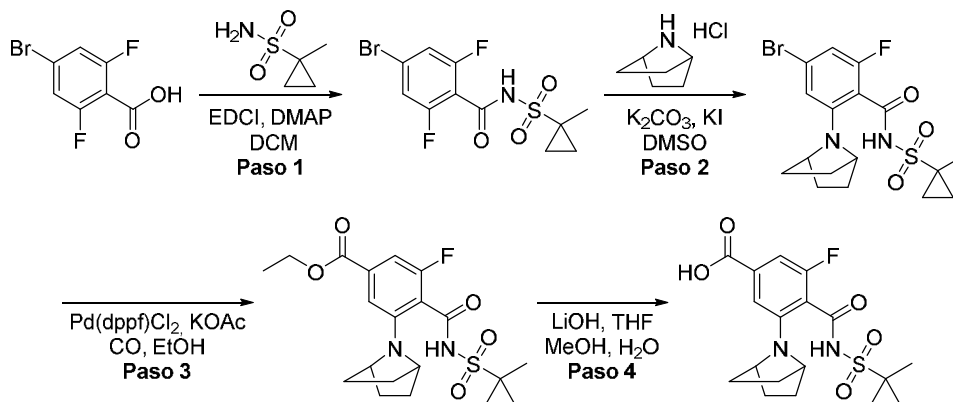
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 83 a partir de 4-bromo-2,3-difluorobenzoato de metilo (25,0 g, 106 mmol). Rendimiento: 450 mg, 1,21 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,01 min, m/z 372,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 85: ácido 3-(ciclobutil(metil)amino)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 83 excepto que el Paso 5 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 450 mg, 1,17 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,10 min, m/z 383,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 86: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-5-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1,0 g, 4,22 mmol), 1-metilciclopropano-1-

sulfonamida (1,14 g, 8,44 mmol), EDCI (1,62 g, 8,44 mmol) y DMAP (1,03 g, 8,44 mmol) en DCM (40 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (40 mL) y DCM (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-3 %/DCM) para proporcionar 4-bromo-2,6-difluoro-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida (1,1 g, 3,00 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,07 min, m/z 353,6 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 2

Una mezcla de 4-bromo-2,6-difluoro-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida (1,06 g, 2,99 mmol), K_2CO_3 (1,24 g, 8,98 mmol), KI (248 mg, 1,50 mmol) y clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (800 mg, 5,99 mmol) en DMSO (15 mL) se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (60 mL) y EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-bromo-6-fluoro-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida (800 mg, 1,85 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,24 min, m/z 430,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 3

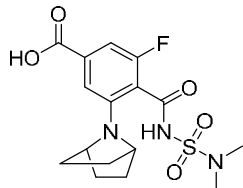
Una mezcla de 2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-bromo-6-fluoro-*N*-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida (500 mg, 1,16 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (170 mg, 0,23 mmol) y KOAc (341 mg, 3,48 mmol) en EtOH (15 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de CO. La mezcla se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-3 %/DCM) para proporcionar 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-5-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoato de etilo (300 mg, 0,71 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,22 min, m/z 425,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 4

Una mezcla de 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-5-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoato de etilo (300 mg, 0,71 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (148 mg, 3,53 mmol) en THF (12 mL), MeOH (3 mL) y agua (3 mL) se agitó a RT durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 8 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. Luego los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida y el pH de la fase acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano y se secó para proporcionar ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-

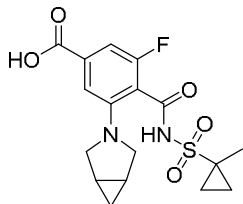
il)-5-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico (215 mg, 0,54 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,55 min, m/z 395,4 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 87: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoyl)-5-fluorobenzoico



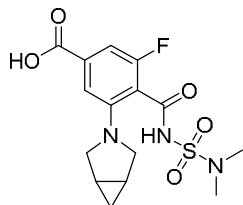
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (1,0 g, 4,22 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (1,05 g, 8,44 mmol). Rendimiento: 335 mg, 0,87 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,38 min, m/z 384,4 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 88: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico



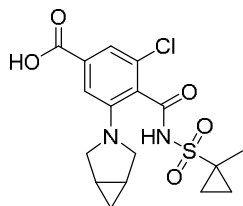
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Rendimiento: 265 mg, 0,69 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,43 min, m/z 381,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 89: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoyl)-5-fluorobenzoico



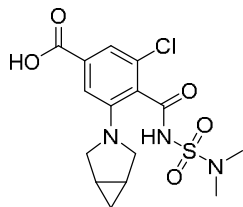
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (2,0 g, 8,44 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (2,1 g, 16,9 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Rendimiento: 636 mg, 1,71 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,25 min, m/z 370,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 90: ácido **3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-cloro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico**



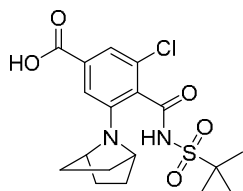
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico (2,0 g, 7,94 mmol) y 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (2,1 g, 15,8 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Rendimiento: 394 mg, 0,99 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,52 min, m/z 397,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 91: ácido **3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-cloro-4-((N,N-dimetilsulfamoyl)carbamoyl)benzoico**



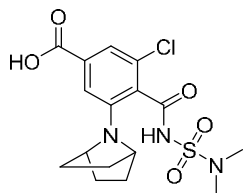
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico (2,0 g, 7,94 mmol) y N,N-dimetilsulfamida (2,10 g, 15,8 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Rendimiento: 349 mg, 0,90 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,39 min, m/z 386,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 92: ácido **3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-5-cloro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico**



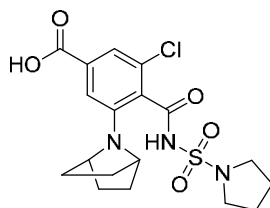
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico (1,4 g, 5,52 mmol) y 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (1,5 g, 11,01 mmol). Rendimiento: 172 mg, 0,42 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,59 min, m/z 411,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 93: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-5-cloro-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)benzoico



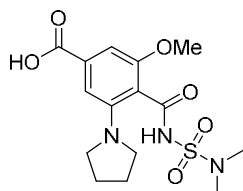
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico (3,0 g, 11,8 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (2,9 g, 23,7 mmol). Rendimiento: 235 mg, 0,58 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,77 min, m/z 399,6 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 94: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-5-cloro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



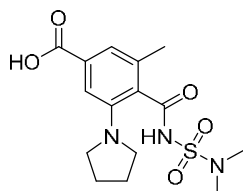
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-cloro-6-fluorobenzoico (600 mg, 2,37 mmol) y pirrolidin-1-sulfonamida (1,1 g, 7,10 mmol). Rendimiento: 340 mg, 0,54 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,74 min, m/z 412,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 95: ácido 4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metoxi-5-(pirrolidin-1-il)benzoico



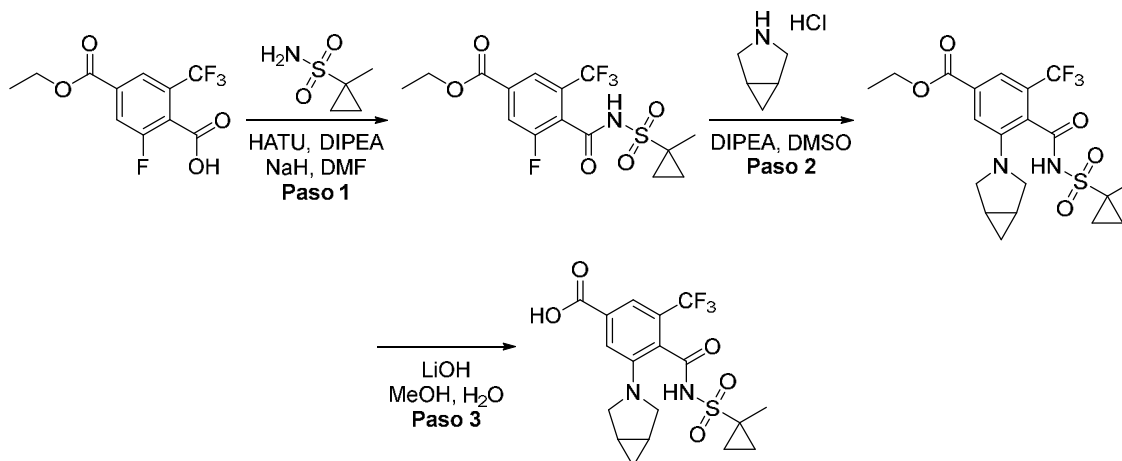
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metoxibenzoico (2,1 g, 8,40 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (3,12 g, 25,2 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con pirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Rendimiento: 700 mg, 1,88 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,54 min, m/z 372,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 96: ácido 4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-metil-5-(pirrolidin-1-il)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 86 a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-6-metilbenzoico (1,6 g, 6,90 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (2,57 g, 20,7 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con pirrolidina en lugar de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano. Rendimiento: 1,5 g, 4,22 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,30 min, m/z 339,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 97: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (1,6 g, 5,71 mmol), HATU (2,6 g, 6,85 mmol) y DIPEA (3,0 g, 22,8 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a RT durante 1,5 h. Se añadió 1-metilciclopropano-1-sulfonamida (2,31 g, 17,13 mmol) y luego hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 914 mg, 22,84 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl aq. sat. (150 mL), HCl aq. a 1 N (20 mL) y se añadió y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (1,5 g, 3,78 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,81 min, m/z 398,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

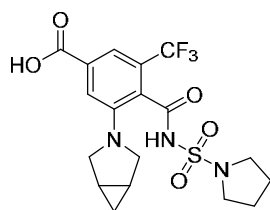
Una mezcla de 3-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoato (630,0 mg, 1,59 mmol), DIPEA (1,02 g, 7,93 mmol) y 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (263 mg,

3,17 mmol) en DMSO (3 mL) se agitó a 100 °C en un vial sellado durante 48 h. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la RT y se repartió entre agua (10 mL) y EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (220 mg, 0,48 mmol) como un sólido marrón que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,30 min, 461,2 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ (ES⁺).

Paso 3

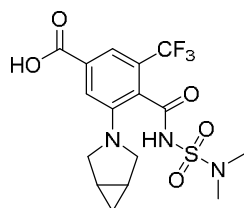
Una mezcla de 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoato de etilo (220 mg, 0,48 mmol) y LiOH·H₂O (78 mg, 1,91 mmol) en THF (16 mL), MeOH (4 mL) y agua (4 mL) se agitó a RT durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida, luego el pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El precipitado se recuperó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico (180 mg, 0,42 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,99 min, 433,3 ($\text{M}+\text{NH}_4$)⁺ (ES⁺).

Intermedio 98: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((pirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 97 a partir de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 6,90 mmol) y pirrolidin-1-sulfonamida (2,6 g, 17,13 mmol). Rendimiento: 170 mg, 0,38 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,09 min, m/z 448,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES⁺).

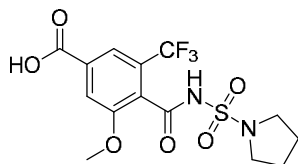
Intermedio 99: ácido 3-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 97 a partir del Intermedio 42 (1,6 g,

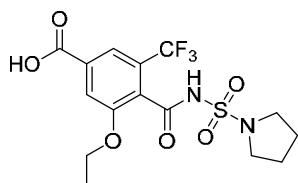
6,90 mmol) y *N,N*-dimetilsulfamida (2,57 g, 20,7 mmol). Rendimiento: 1,5 g, 4,22 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,30 min, m/z 339,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 100: **ácido** **3-metoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico**



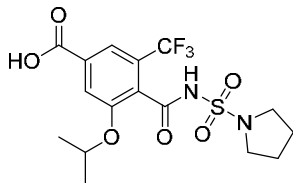
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 43 a partir de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 5,71 mmol) excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida y el Paso 3 se llevó a cabo con MeOH en lugar de ciclopentanol. Rendimiento: 260 mg, 0,57 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,60 min, m/z 395,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 101: **ácido** **3-etoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico**



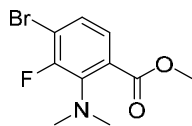
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 100 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con EtOH en lugar de MeOH. Rendimiento: 270 mg, 0,66 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,80 min, m/z 409,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 102: **ácido** **3-isopropoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-5-(trifluorometil)benzoico**



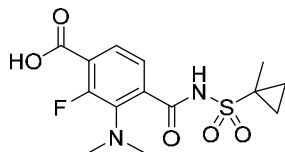
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 100 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con isopropanol en lugar de MeOH. Rendimiento: 280 mg, 0,66 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,98 min, m/z 423,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 103: 4-bromo-2-(dimetilamino)-3-fluorobenzoato de metilo



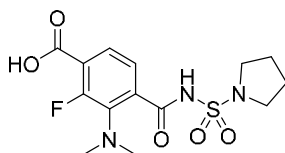
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 81 a partir de 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoato de metilo (6,4 g, 160 mmol). Rendimiento: 3,6 g, 13,1 mmol. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,84 min, m/z 276,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 104: ácido 3-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



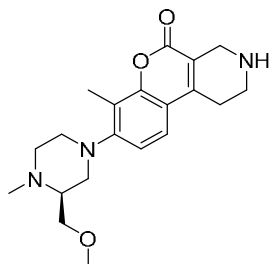
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 82 a partir de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (Intermedio 103: 3,6 g, 13,1 mmol). Rendimiento: 340 mg, 0,99 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,52 min, m/z 342,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 105: ácido 3-(dimetilamino)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 82 a partir de ácido 2-amino-4-bromo-3-fluorobenzoico (Intermedio 103: 3,6 g, 13,1 mmol). Rendimiento: 430 mg, 1,20 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,76 min, m/z 394,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

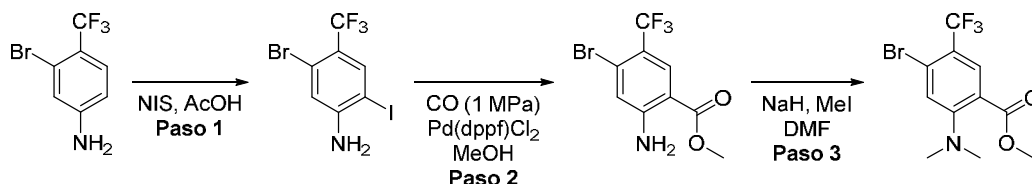
Intermedio 106: (S)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (S)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 37, 205 mg, 1,43 mmol) y 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2, 550 mg, 1,19 mmol). Rendimiento: 205 mg, 0,57 mmol. Sólido amarillo. LCMS:

(Sistema 1, Método A) Tr = 1,51 min, m/z 358,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 107: 2-amino-4-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo



Paso 1

Se añadió NIS (5,7 g, 25,1 mmol) a una solución de 3-bromo-4-(trifluorometil)anilina (5,0 g, 20,9 mmol) en AcOH (50 mL) y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (50 mL) y EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-30 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (5,6 g, 15,3 mmol) como aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,82 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,20 (s, 2H).

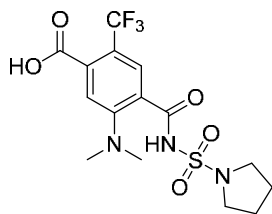
Paso 2

Una solución de 5-bromo-2-yodo-4-(trifluorometil)anilina (5,6 g, 15,3 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (2,2 g, 3,07 mmol) y KOAc (4,5 g, 46,0 mmol) en MeOH (100 mL) se agitó a 30 °C durante la noche en atmósfera de CO (1 Mpa). La mezcla de reacción se repartió entre Na₂CO₃ aq. sat. (15 mL) y EtOAc (3x100 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta un pH de aprox. 3 con HCl aq. a 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 2-amino-4-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,8 g, 9,43 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método G). Tr = 0,99 min, m/z 296,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 3

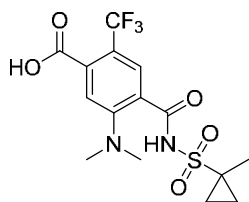
Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,7 g, 56,6 mmol) a una solución de 2-amino-4-bromo-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,8 g, 9,43 mmol) en DMF (30 mL) y la reacción se agitó a RT durante 10 min. Se añadió yodometano (10,7 g, 75,4 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se repartió entre agua (100 mL) y EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x30 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-(trifluorometil)benzoato de metilo (2,0 g, 6,2 mmol) como aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A), Tr = 2,10 min, m/z 326,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 108: ácido 5-(dimetilamino)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-2-(trifluorometil)benzoico



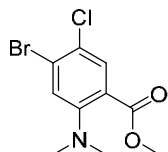
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (Pasos 2 a 5) a partir del Intermedio 107 (2,0 g, 6,2 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 360 mg, 0,88 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,24 min, m/z 408,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 109: ácido 5-(dimetilamino)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-2-(trifluorometil)benzoico



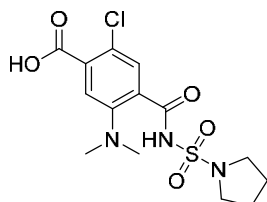
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (pasos 2 a 5) a partir del Intermedio 107 (2,0 g, 6,2 mmol). Rendimiento: 370 mg, 0,94 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,36 min, m/z 393,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 110: 4-bromo-5-cloro-2-(dietilamino)benzoato de metilo



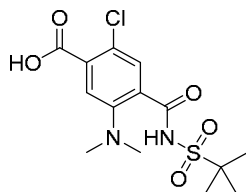
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 81 a partir de ácido 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoico (5,0 g, 22,1 mmol). Rendimiento: 4,5 g, 14,4 mmol. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método G) Tr = 1,04 min, m/z 292,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 111: ácido 2-cloro-5-(dimetilamino)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



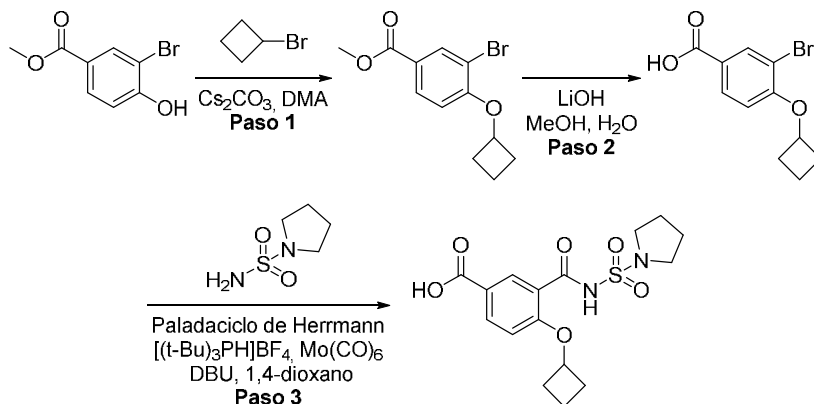
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (pasos 2 a 5) a partir de 4-bromo-5-cloro-2-(dimetilamino)benzoato de metilo (Intermedio 110, 2,5 g, 8,59 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 540 mg, 1,44 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,41 min, m/z 374,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 112: **ácido 2-cloro-5-(dimetilamino)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico**



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (pasos 2 a 5) a partir de 4-bromo-5-cloro-2-(dimetilamino)benzoato de metilo (Intermedio 110, 2,5 g, 8,59 mmol). Rendimiento: 510 mg, 1,41 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,23 min, m/z 359,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 113: **ácido 4-ciclobutoxi-3-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl)benzoico**



Paso 1

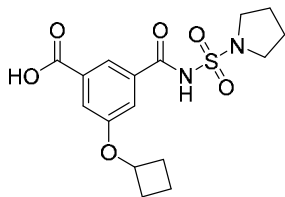
Se añadió bromociclobutano (2,6 g, 19,6 mmol) a una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 13,0 mmol) y K₂CO₃ (3,6 g, 26,1 mmol) en DMF (30 mL) y la reacción se agitó a 80 °C durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (100 mL) y EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-4-ciclobutoxibenzoato de metilo (3,5 g, 12,3 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 2,09 min, m/z 285,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

Una solución de 3-bromo-4-ciclobutoxibenzoato de metilo (3,5 g, 12,3 mmol) y LiOH·H₂O (2,6 g, 61,6 mmol) en MeOH (100 mL) y agua (30 mL) se agitó a RT durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta un pH de aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. El disolvente orgánico se evaporó a presión reducida y el precipitado resultante se recuperó mediante filtración, se lavó con agua, hexano y se secó para proporcionar ácido 3-bromo-4-ciclobutoxibenzoico (3,1 g, 11,4 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,81 min, 271,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

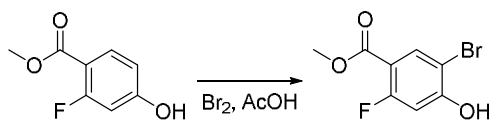
Paso 3

Una solución de ácido 3-bromo-4-ciclobutoxibenzoico (1,0 g, 3,7 mmol), pirrolidin-1-sulfonamida (1,5 g, 11 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (paladaciclo de Herrmann, 341 mg, 0,4 mmol), tetrafluoroborato de tri-*tert*-butilfosfonio (217 mg, 0,70 mmol), molibdeno hexacarbonilo (968 mg, 5,5 mmol) y DBU (1,7 g, 11,0 mmol) en 1,4-dioxano (30 mL) se agitó a 100 °C durante 15 minutos bajo irradiación de microondas. Una vez que la reacción se enfrió hasta RT, se añadió MeOH (30 mL) y los disolventes se retiraron a presión reducida. Se añadió K₂CO₃ aq. a 2 M (30 mL) y la mezcla de reacción se lavó con EtOAc (3x40 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta un pH de aprox. 4-5 mediante la adición de HCl aq. a 1 N, y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar ácido 4-ciclobutoxi-3-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico (700 mg, 1,90 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,24 min, m/z 366,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 114: ácido 3-ciclobutoxi-5-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

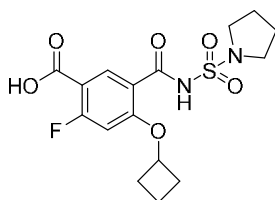
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 113 a partir de 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 13,0 mmol). Rendimiento: 410 mg, 1,11 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,14 min, m/z 366,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 115: 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo



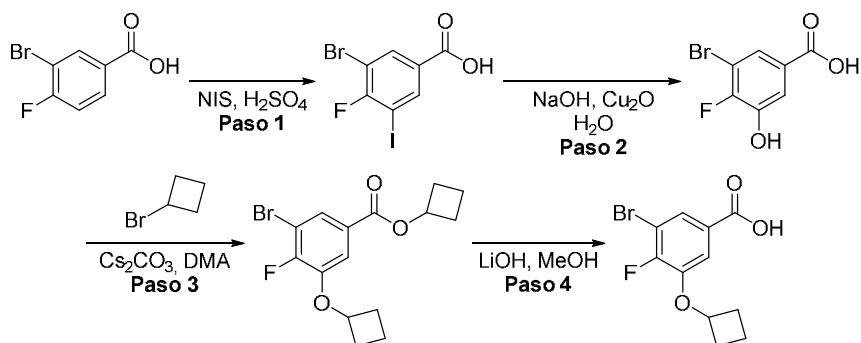
Una mezcla de 2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 11,8 mmol) en AcOH (30 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió bromo (1,9 g, 35,3 mmol) y se permitió que la reacción alcanzara la RT y esta se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (100 mL) y EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (800 mg, 3,23 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,00 min, 247,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 116: ácido 4-ciclobutoxi-2-fluoro-5-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 113 a partir de 5-bromo-2-fluoro-4-hidroxibenzoato de metilo (Intermedio 115, 800 g, 3,23 mmol). Rendimiento: 215 mg, 0,56 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,20 min, m/z 387,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 117: ácido 3-bromo-5-ciclobutoxi-4-fluorobenzoico



Paso 1

Se añadió NIS (2,3 g, 10,1 mmol) a una suspensión de ácido 3-bromo-4-fluorobenzoico (2,0 g, 9,17 mmol) en H_2SO_4 (40 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas

combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-bromo-4-fluoro-5-yodobenzoico (2,2 g, 6,40 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método B) Tr = 1,14 min, m/z 342,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 2

Se añadió óxido de cobre(I) (1,8 g, 12,80 mmol) a una solución de ácido 3-bromo-4-fluoro-5-yodobenzoico (2,2 g, 6,40 mmol) y NaOH (1,0 g, 25,6 mmol) en agua (30 mL) y la mezcla se agitó a 100 °C durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N y esta fase acuosa se extrajo con EtOAc (3x330 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-bromo-4-fluoro-5-hidroxibenzoico (900 mg, 3,95 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,91 min, m/z 232,8 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-).

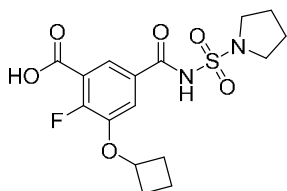
Paso 3

Una mezcla de ácido 3-bromo-4-fluoro-5-hidroxibenzoico (900 mg, 3,85 mmol), Cs_2CO_3 (2,5 g, 7,69 mmol) y bromociclobutano (2,1 g, 15,4 mmol) en DMA (20 mL) se agitó a 60 °C durante la noche. La reacción se repartió entre agua (60 mL) y EtOAc (3x30 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-5-ciclobutoxi-4-fluorobenzoato de ciclobutilo (1,1 g, 3,21 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,41 min, m/z 343,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 4

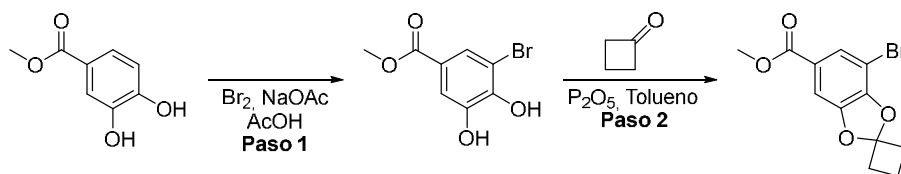
Una mezcla de 3-bromo-5-ciclobutoxi-4-fluorobenzoato de ciclobutilo (1,1 g, 3,21 mmol) y $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (811 mg, 19,3 mmol) en MeOH (20 mL) y agua (5 mL) se agitó a RT durante la noche. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 5 con HCl aq. a 1 N y la solución resultante se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-bromo-5-ciclobutoxi-4-fluorobenzoico (900 mg, 3,11 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,41 min, m/z 286,8 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-).

Intermedio 118: ácido 3-ciclobutoxi-2-fluoro-5-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoyl)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 36 (solo Pasos 3 a 5) a partir de ácido 3-bromo-5-ciclobutoxi-4-fluorobenzoico (Intermedio 117, 900 mg, 3,11 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 245 mg, 0,63 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,15 min, m/z 384,7 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 119: 4-bromoespиро[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-6-carboxilato de metilo



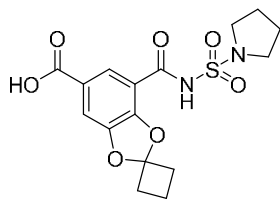
Paso 1

Una mezcla de 3,4-dihidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 17,9 mmol) y acetato de sodio (2,9 g, 35,7 mmol) en AcOH (30 mL) se agitó a 0 °C durante 10 min, luego se añadió bromo (8,6 g, 53,6 mmol) y se permitió que la reacción alcanzara la RT y esta se agitó durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (100 mL) y EtOAc (3x60 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-bromo-4,5-dihidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 12,2 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 1,49 min, m/z 247,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

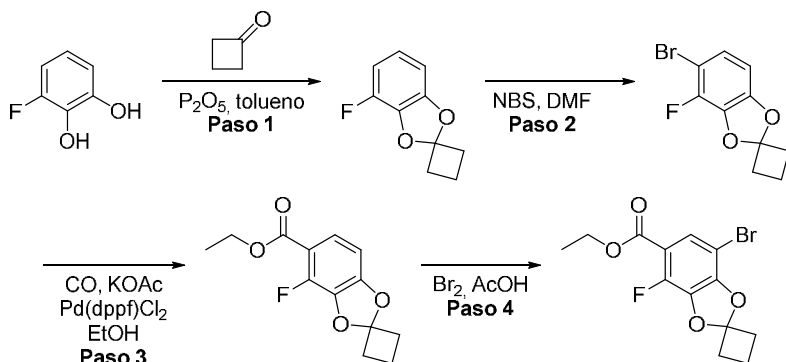
Una mezcla de 3-bromo-4,5-dihidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 12,2 mmol), ciclobutanona (1,3 g, 18,3 mmol) y pentóxido de fósforo (8,3 g, 58,6 mmol) en tolueno (40 mL) se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromoespиро[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-6-carboxilato de metilo (1,5 g, 4,85 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 2, Método B) Tr = 2,10 min, m/z 299,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 120: ácido 4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)espиро[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-

ciclobutano]-6-carboxílico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 38 (solo Paso 3 y Paso 4) a partir de 4-bromoespiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-6-carboxilato de metilo (Intermedio 119, 1,5 g, 4,85 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 255 mg, 0,67 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 2, Método F) Tr = 0,89 min, m/z 383,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 121: 7-bromo-4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-carboxilato de etilo

**Paso 1**

Una mezcla de 3-fluorobenceno-1,2-diol (6,0 g, 46,8 mmol), ciclobutanona (4,9 g, 70,2 mmol), pentóxido de fósforo (26,6 g, 187,2 mmol) en tolueno (200 mL) se agitó a 75 °C durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (50 mL) y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 0-30 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano] (2,5 g, 13,9) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,86-6,77 (m, 3H), 2,65-2,57 (m, 4H), 1,85-1,77 (m, 2H).

Paso 2

Una mezcla de 4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano] (2,2 g, 12,21 mmol), NBS (2,4 g, 13,4 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (150 mL) y EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó

mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-7-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano] (2,1 g, 8,14 mmol) como un sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7,20 (dd, J = 8,4, 2,8 Hz, 1H), 7,34 (dd, J = 8,4, 0,8 Hz, 1H), 2,73-2,66 (m, 4H), 1,91-1,83 (m, 2H).

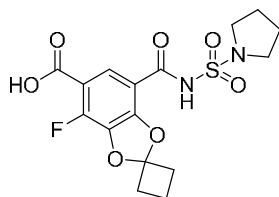
Paso 3

Una mezcla de 5-bromo-4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano] (2,1 g, 8,14 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,20 g, 1,63 mmol) y KOAc (2,40 g, 24,4 mmol) en EtOH (40 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de CO. Se permitió que la reacción alcanzara la RT y esta se repartió entre agua (40 mL) y EtOAc (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-carboxilato de etilo (1,6 g, 6,35 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,11 min, m/z 253,4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Paso 4

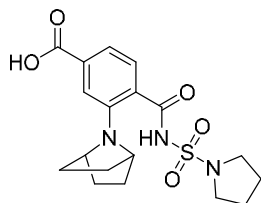
Una mezcla de bromo (4,1 g, 25,4 mmol), 4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-carboxilato de etilo (1,6 g, 6,35 mmol) en AcOH (20 mL) y DMF (1 mL) se agitó a 50 °C durante 5 h en atmósfera de nitrógeno. La reacción se repartió entre agua (20 mL) y EtOAc (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 7-bromo-4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-carboxilato de etilo (1,6 g, 4,80 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,03 min, m/z 331,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Intermedio 122: ácido 4-fluoro-7-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-carboxílico



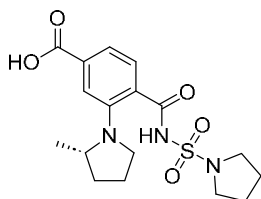
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 120 a partir de 7-bromo-4-fluoro-espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-5-carboxilato de etilo (Intermedio 121, 1,6 g, 4,80 mmol). Rendimiento: 180 mg, 0,45 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,14 min, m/z 401,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Intermedio 123: ácido 3-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



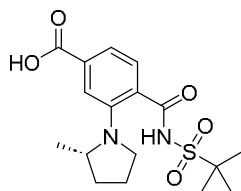
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 51 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 293 mg, 0,74 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,23 min, m/z 391,9 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 124: ácido (S)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



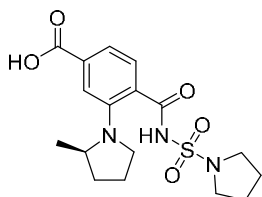
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,5 g, 6,4 mmol) y clorhidrato de (S)-2-metilpirrolidina (1,6 g, 12,9 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,84 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,97 min, m/z 382,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 125: ácido (S)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico



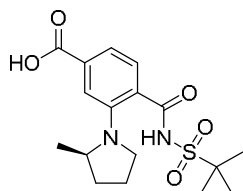
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,5 g, 6,4 mmol) y clorhidrato de (S)-2-metilpirrolidina (1,6 g, 12,9 mmol). Rendimiento: 300 mg, 0,82 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,88 min, m/z 367,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 126: ácido (R)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



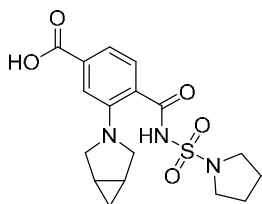
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,5 g, 6,4 mmol) y clorhidrato de (*R*)-2-metilpirrolidina (1,6 g, 12,9 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 330 mg, 0,87 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,97 min, m/z 382,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermedio 127: ácido (*R*)-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)-3-(2-metilpirrolidin-1-il)benzoico



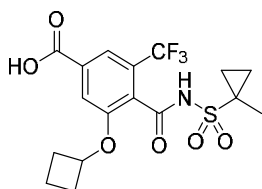
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (1,5 g, 6,4 mmol) y clorhidrato de (*R*)-2-metilpirrolidina (1,6 g, 12,9 mmol). Rendimiento: 310 mg, 0,84 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,88 min, m/z 367,0 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermedio 128: ácido 3-(3-azabicclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl)benzoico



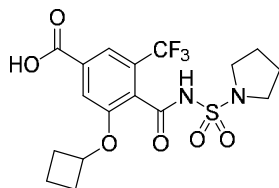
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2-fluorobenzoato de metilo (2,0 g, 8,62 mmol) y 3-azabicclo[3.1.0]hexano (2,15 g, 25,9 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 390 mg, 1,03 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,83 min, m/z 378,0 ($M-H$)⁻ (ES^-).

Intermedio 129: ácido 3-ciclobutoxi-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico



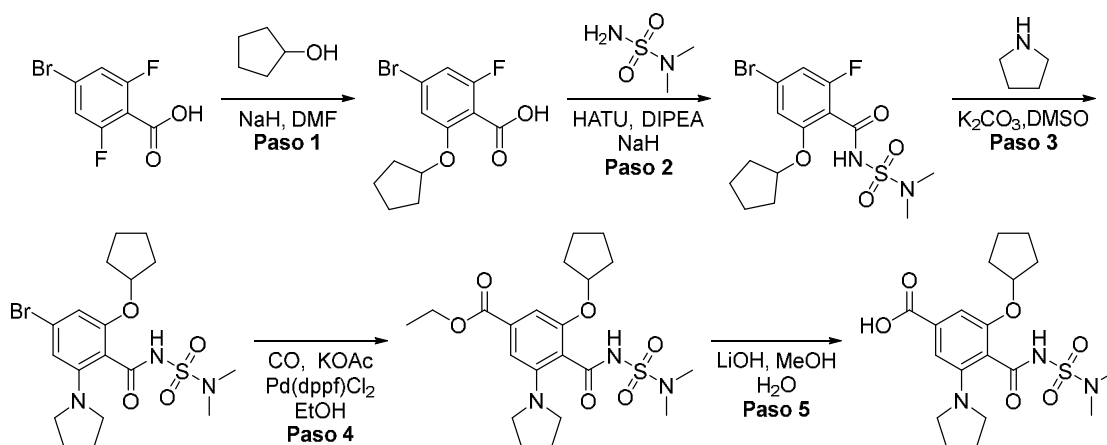
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 43 a partir de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 5,7 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con ciclobutanol en lugar de ciclopentanol. Rendimiento: 250 mg, 0,60 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,07 min, m/z 419,8 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 130: ácido 3-ciclobutoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoyl)-5-(trifluorometil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 43 a partir de ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-6-(trifluorometil)benzoico (Intermedio 42, 1,6 g, 5,7 mmol) excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida y el Paso 3 se llevó a cabo con ciclobutanol en lugar de ciclopentanol. Rendimiento: 600 mg, 1,38 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,05 min, m/z 434,6 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 131: ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoyl)-5-(pirrolidin-1-il)benzoico



Paso 1

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 628 mg, 15,7 mmol) en pequeñas porciones a una solución de ácido 4-bromo-2,6-difluorobenzoico (3,1 g, 13,1 mmol) en DMF (50 mL). Luego se añadió ciclopentanol (1,2 g, 14,4 mmol) y la reacción se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla se inactivó con NH₄Cl aq. sat. (150 mL) y se repartió con EtOAc

(3x150 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (C_{18} , ACN al 35 %/ H_2O) para proporcionar ácido 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-6-fluorobenzoico (1,6 g, 5,28 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,35 min, m/z 300,8 (M-H^-) (ES^-).

Paso 2

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-6-fluorobenzoico (1,6 g, 5,28 mmol), HATU (2,4 g, 6,33 mmol) y DIPEA (2,7 g, 21,1 mmol) en DMF (40 mL) se agitó a RT durante 1,5 h. Después de este tiempo, se añadió *N,N*-dimetilsulfamida (2,0 g, 15,8 mmol) y luego hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 844 mg, 21,1 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl aq. sat. (120 mL), se acidificó con HCl aq. a 1 N (15 mL) y se extrajo con EtOAc (3x120 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-3 %/ DCM) para proporcionar 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-fluorobenzamida (1,0 g, 2,44 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,64 min, m/z 409,0 (M+H^+) (ES^+).

Paso 3

Una mezcla de 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-fluorobenzamida (1,0 g, 2,44 mmol), K_2CO_3 (1,0 g, 7,33 mmol) y pirrolidina (869 mg, 12,2 mmol) en DMSO (14 mL) se agitó a 120 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 mL) y EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-2 %/DCM) para proporcionar 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-(pirrolidin-1-il)benzamida (500 mg, 1,09 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,14 min, m/z 460,0 (M+H^+) (ES^+).

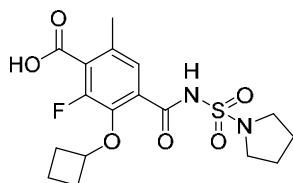
Paso 4

Una mezcla de 4-bromo-2-(ciclopentiloxi)-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamoil)-6-(pirrolidin-1-il)benzamida (500 mg, 1,09 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (159 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (320 mg, 3,26 mmol) en EtOH (15 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de CO. La mezcla se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-3 %/DCM) para proporcionar 3-(ciclopentiloxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-5-(pirrolidin-1-il)benzoato de etilo (455 mg, 1,00 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,58 min, 454,2 (M+H^+) (ES^+).

Paso 5

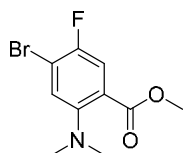
Una solución de LiOH·H₂O (210 mg, 5,02 mmol) en agua (3 mL) a una solución de 3-(ciclopentiloxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-5-(pirrolidin-1-il)benzoato de etilo (455 mg, 1,00 mmol) en MeOH (12 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 3-(ciclopentiloxi)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-5-pirrolidin-1-il)benzoico (385 mg, 0,85 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,23 min, 454,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 132: ácido 3-(ciclobutoxi)-2-fluoro-6-metil-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 a partir de 2-bromo-6-fluoro-4-metilfenol (2,0 g, 10 mmol) y bromociclobutano (2,7 g, 20 mmol). Rendimiento: 230 mg, 0,58 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,02 min, m/z 398,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 133: 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoato de metilo



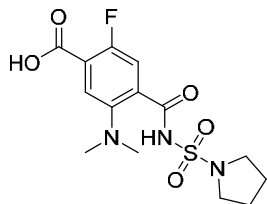
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 81 a partir de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (5,2 g, 22,3 mmol). Rendimiento: 2,8 g, 10,2 mmol. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,78 min, m/z 276,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Procedimiento específico:

A una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (5,2 g, 22,32 mmol) en DMF (50 mL) se le añadió NaH (60 %, 5,36 g, 133,91 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se añadió yoduro de metilo (25,4 g, 178,54 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua (100 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 100 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera (3 x 100 mL), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron para proporcionar 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (2,8 g,

rendimiento del 46 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,78 min, m/z 276,0 (M+H)⁺.

Intermedio 134: ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (Pasos 2 a 5) a partir de 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (Intermedio 133, 2,8 g, 10,2 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 430 mg, 1,20 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,93 min, m/z 360,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Procedimiento específico:

Paso 1

A una solución de 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (Intermedio 133, 2,8 g, 10,18 mmol) en THF/MeOH/agua (16 mL/16 mL/4 mL) se le añadió LiOH (1,7 g, 40,73 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 4 h. El pH de la mezcla se ajustó hasta 8 con HCl a 1 N, y se retiró MeOH y THF a 35 °C a presión reducida. El pH se ajustó hasta 3 con HCl a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano y se secó a 35 °C a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoico (2,6 g, rendimiento del 98 %) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,25 min, m/z 262,2 (M+H)⁺.

Paso 2

Una solución de ácido 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoico (900 mg, 3,45 mmol), HATU (1,57 g, 4,14 mmol), TEA (1,39 g, 13,79 mmol) en DMF (20 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió pirrolidin-1-sulfonamida (1,55 g, 10,34 mmol) y NaH (60 %, 552 mg, 13,79 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta 4 con HCl a 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 25 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a 35 °C a presión reducida para proporcionar material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 1-10 %/DCM) para proporcionar 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (700 mg, rendimiento del 52 %) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) , Tr = 1,88 min, m/z 394,0 (M+H)⁺.

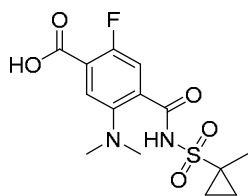
Paso 3

A una solución de ácido 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (700 mg, 1,78 mmol) en EtOH (15 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (260 mg, 0,36 mmol) y KOAc (524 mg, 5,34 mmol), y luego la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas en atmósfera de CO. Se añadió Na₂CO₃ sat. aq. (15 mL), y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3 x 15 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta 3 con HCl a 1 N y la capa acuosa se extrajo nuevamente con EtOAc (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a 35 °C a presión reducida para proporcionar 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de etilo (500 mg, rendimiento del 73 %) como un sólido negro. LCMS: (Sistema 1, Método F). Tr = 1,33 min, m/z 388,0 (M+H)⁺.

Paso 4

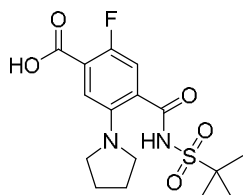
A una solución de 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de etilo (500 mg, 1,29 mmol) en THF (12 mL) y MeOH (3 mL) se le añadió una solución de LiOH H₂O (212 mg, 5,17 mmol) en agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta 8 con HCl a 1 N, se retiró MeOH y THF a 35 °C a presión reducida, luego el pH de la mezcla se ajustó hasta 3 con HCl a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y hexano y se secó a 35 °C a presión reducida para proporcionar ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico (430 mg, rendimiento del 93 %) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 0,93 min, m/z 360,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 135: ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)benzoico



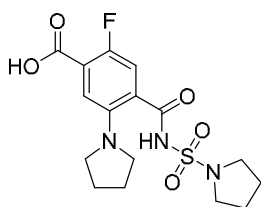
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (Pasos 2 a 5) a partir de 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoato de metilo (Intermedio 133, 2,5 g, 8,59 mmol). Rendimiento: 400 mg, 1,16 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,35 min, m/z 345,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 136: ácido 2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoil)-5-(pirrolidin-1-il)benzoico



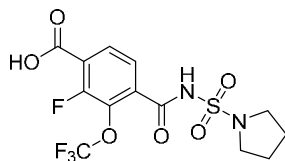
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (2,5 g, 10,0 mmol) y pirrolidina (2,13 g, 30,0 mmol). Rendimiento: 280 mg, 0,76 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,69 min, m/z 369,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 137: ácido 2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)-5-(pirrolidin-1-il)benzoico



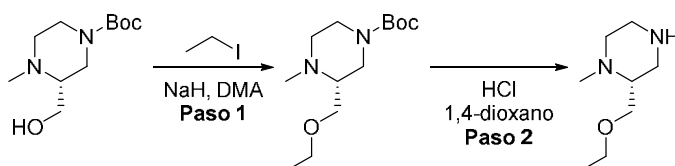
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 136 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 330 mg, 0,89 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,66 min, m/z 371,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 138: ácido 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoyl)-3-(trifluorometoxi)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 (solo Paso 3) a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-(trifluorometoxi)benzoico (577 mg, 1,91 mmol). Rendimiento: 160 mg, 0,40 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método I) Tr = 0,95 min, m/z 399,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 139: (R)-2-(etoximetil)-1-metilpiperazina



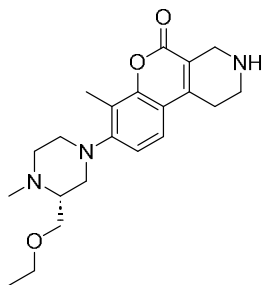
Paso 1

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 208 mg, 5,21 mmol) en pequeñas a porciones a una solución de 3-(hidroximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (1,0 g, 4,34 mmol) en DMA (20 mL) a 0 °C y la mezcla se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió yodoetano (677 mg, 4,34 mmol) y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se repartió entre agua helada (60 mL) y EtOAc (3x60 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-20 %/éter de petróleo) para proporcionar 3-(etoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (500 mg, 1,94 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,50 min, m/z 259,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

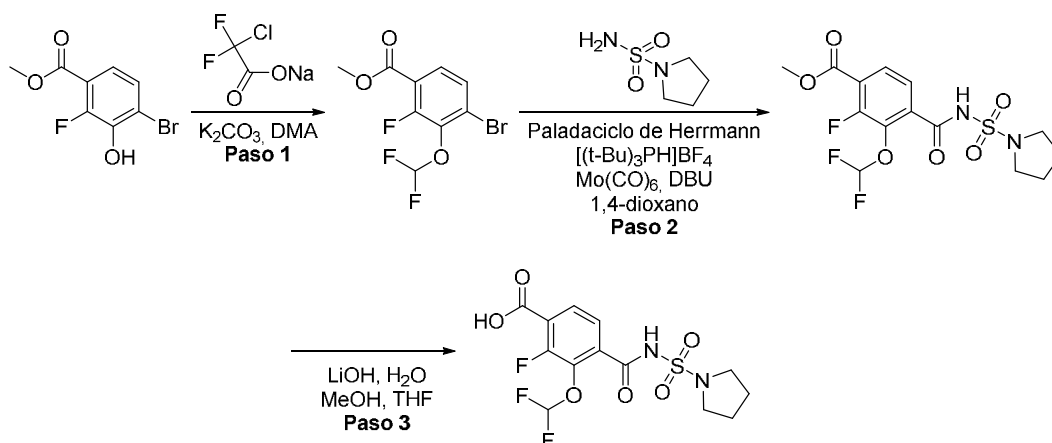
Se añadió HCl a 4 N en 1,4-dioxano (5 mL, 20 mmol) a una solución de 3-(etoximetil)-4-metilpiperazin-1-carboxilato de (*R*)-*terc*-butilo (500 mg, 1,94 mmol) en 1,4-dioxano (5 mL), y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida para obtener (*R*)-2-(etoximetil)-1-metilpiperazina que se usó sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método H) Tr = 0,73 min, m/z 159,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 140: (*R*)-8-(3-(etoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-2-(etoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 139) y 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 2, 897 mg, 1,94 mmol). Rendimiento: 235 mg, 0,63 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,70 min, m/z 372,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 141: ácido 3-(difluorometoxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-3-hidroxibenzoato de metilo (1,0 g, 4,03 mmol), K_2CO_3 (1,7 g, 12,1 mmol) y 2-cloro-2,2-difluoroacetato de sodio (1,8 g, 12,1 mmol) en DMA (20 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La reacción se enfrió hasta RT y se repartió entre agua (30 mL) y EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1 %/DCM) para proporcionar 4-bromo-3-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (880 mg, 2,95 mmol) como un sólido blanco. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 7,73 (dd, J = 8,8, 7,2 Hz, 1H), 7,48 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1H), 6,62 (t, J = 73,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H).

Paso 2

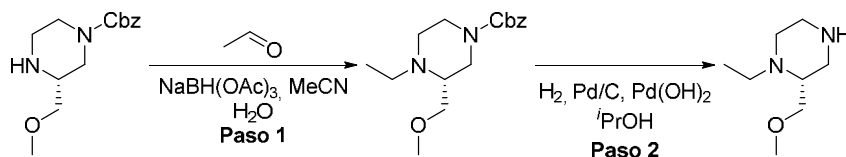
Una mezcla de 4-bromo-3-(difluorometoxi)-2-fluorobenzoato de metilo (880 mg, 2,95 mmol), tetrafluoroborato de [(*t*-tri-*terc*-butilfosfonio) (170 mg, 0,59 mmol), *trans*-bis(acetato)bis[o-(di-*o*-tolilfosfino)bencil]dipaladio(II) (paladaciclo de Herrmann, 277 mg, 0,30 mmol), molibdeno hexacarbonilo (1,2 g, 4,43 mmol), DBU (1,3 g, 8,85 mmol) y pirrolidin-1-sulfonamida (1,3 g, 8,85 mmol) en dioxano (25 mL) se agitó a 100 °C durante 16 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se enfrió hasta RT, se añadió DCM/agua (5:1, 120 mL) y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 0-5 %/DCM) para proporcionar 3-(difluorometoxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de metilo (250 mg, 0,63 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 2, Método A) Tr = 1,38 min, m/z 397,3 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Paso 3

Una mezcla de 3-(difluorometoxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de metilo (250 mg, 0,63 mmol) y $LiOH \cdot H_2O$ (159 mg, 3,78 mmol) en MeOH (8 mL), agua (2 mL) y THF (2 mL) se agitó a RT durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el pH de la mezcla se ajustó a aprox. 5 con HCl aq. a 1 N. Esta capa acuosa se extrajo con

EtOAc (3x15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-(difluorometoxi)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico (190 mg, 0,50 mmol) como un sólido blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,67 min, m/z 381,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-).

Intermedio 142: (*R*)-1-etil-2-(metoximetil)piperazina



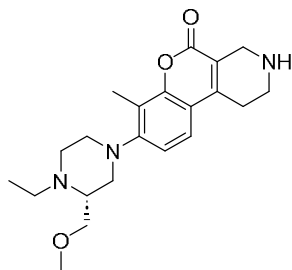
Paso 1

Se añadió acetaldehído (600 mg, 13,6 mmol) a una solución de 3-(metoximetil) piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (Paso 3, Intermedio 1, 1,2 g, 4,55 mmol) en ACN/agua (20 mL/5 mL) y la mezcla se agitó a RT durante 2 h. Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (1,9 g, 9,1 mmol) a 0 °C y la reacción se agitó a RT durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó a aprox. 8 con NaHCO_3 aq. sat. y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. La fase acuosa resultante se extrajo con DCM (3x20 mL) y las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 4-etil-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (460 mg, 1,58 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,55 min, m/z 293,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 2

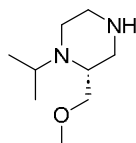
Una mezcla de 4-etil-3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (460 mg, 1,58 mmol), Pd/C (20 %, 92 mg), $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 %, 92 mg) en isopropanol (10 mL) se agitó a RT durante 2 días en atmósfera de H_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-1-etil-2-(metoximetil)piperazina (210 mg, 1,33 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,86 min, m/z 159,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 143: (*R*)-8-(4-etil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



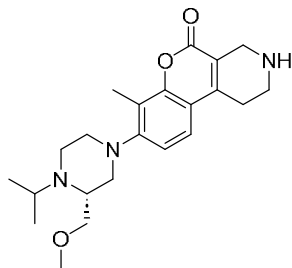
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-1-etil-2-(metoximetil)piperazina (Intermedio 142, 210 mg, 1,33 mmol) y 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2, 410 mg, 0,89 mmol). Rendimiento: 160 mg, 0,43 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,60 min, m/z 372,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 144: (*R*)-1-isopropil-2-(metoximetil)piperazina



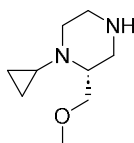
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 142 a partir de 3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (Paso 3, Intermedio 1, 1,2 g, 4,55 mmol) y acetona (791 mg, 13,6 mmol). Rendimiento: 460 mg, 2,67 mmol. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 0,76 min, m/z 173,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 145: (*R*)-8-(4-isopropil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



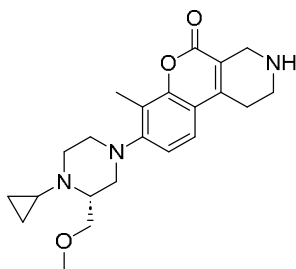
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-1-isopropil-2-(metoximetil)piperazina (Intermedio 144, 460 mg, 2,67 mmol) y 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2, 820 mg, 1,78 mmol). Rendimiento: 380 mg, 0,99 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,72 min, m/z 386,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 146: (*R*)-1-ciclopropil-2-(metoximetil)piperazina



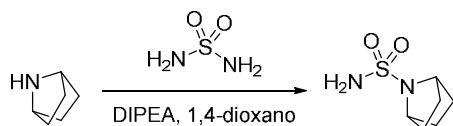
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 142 a partir de 3-(metoximetil)piperazin-1-carboxilato de (*R*)-bencilo (Paso 3, Intermedio 1, 1,2 g, 4,55 mmol) y (1-etoxiciclopropoxi)trimetilsilano (2,4 g, 13,6 mmol), excepto que en el Paso 1 se usó cianoborohidruro de sodio en lugar de triacetoxiborohidruro de sodio y la reacción se agitó durante 2 h a 70 °C en lugar de durante la noche a RT. Rendimiento: 500 mg, 2,94 mmol. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,27 min, m/z 171,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 147: (*R*)-8-(4-ciclopropil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



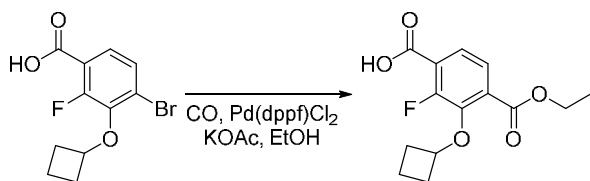
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-1-ciclopropil-2-(metoximetil)piperazina (Intermedio 146, 500 mg, 2,94 mmol) y 7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 2, 903 mg, 1,96 mmol). Rendimiento: 350 mg, 0,91 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,74 min, m/z 384,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 148: 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida



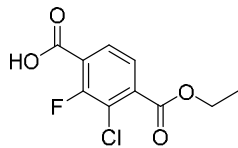
Una mezcla de clorhidrato de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano (6,0 g, 62,0 mmol), diamida sulfúrica (8,9 g, 93 mmol) y TEA (19,1 g, 189 mmol) en DME (50 mL) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (50 mL) y DCM (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 40-60 %/éter de petróleo) para proporcionar 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (1,2 g, 6,82 mmol) como un aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,86 (s, 2H), 4,00-3,97 (m, 2H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,38-1,35 (m, 4H).

Intermedio 149: ácido 3-ciclobutoxi-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico



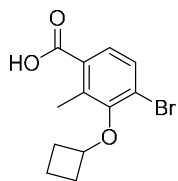
Una mezcla de ácido 4-bromo-3-ciclobutoxi-2-fluorobenzoico (Paso 2, Intermedio 13, 1,0 g, 3,48 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (509 mg, 0,70 mmol) y acetato de potasio (1,02 g, 10,5 mmol) en EtOH (20 mL) se agitó a 90 °C durante la noche en atmósfera de CO. La mezcla de reacción se diluyó con Na₂CO₃ aq. sat. (20 mL) y se lavó con EtOAc (3x20 mL). Luego, el pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-ciclobutoxi-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (720 mg, 2,55 mmol) como aceite amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,11 min, m/z 283,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 150: ácido 3-cloro-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico



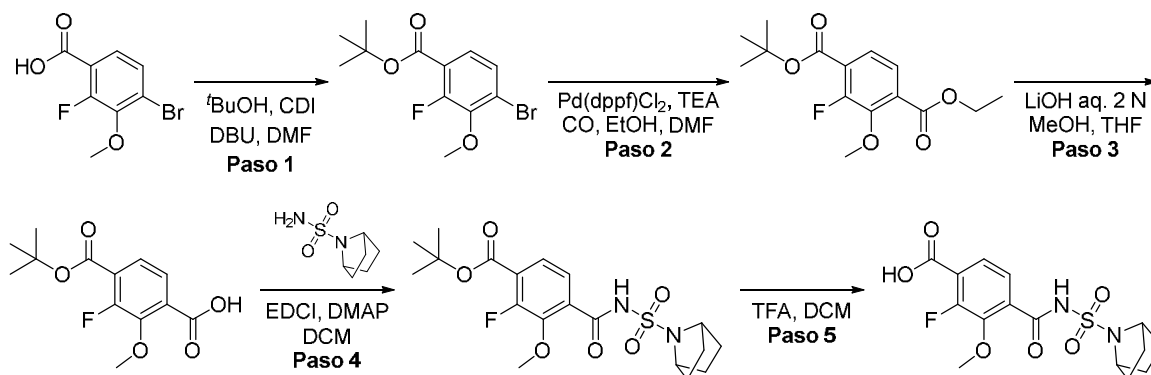
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 149 a partir de ácido 4-bromo-3-cloro-2-fluorobenzoico (1,0 g, 3,95 mmol). Rendimiento: 820 mg, 3,32 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,26 min, m/z 245,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 151: ácido 4-bromo-3-ciclobutoxi-2-metilbenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 40 (solo Pasos 1 a 2) a partir de 4-bromo-3-metoxi-2-metilbenzoato de metilo (500 g, 2,04 mmol) y ciclobutanol (184 mg, 2,45 mmol). Rendimiento: 494 mg, 3,32 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,32 min, m/z 283,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 152: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxibenzoico



Paso 1

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico (2,7 g, 10,6 mmol) y CDI (2,6 g, 16,0 mmol) en DMF (15 mL) se agitó durante 1 h a 40 °C. Luego se añadió *tert*-butanol (2,0 mL, 21,3 mmol) y DBU (1,6 mL, 10,6 mmol) y la mezcla se agitó durante la noche a 40 °C. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice modificada con C18 (ACN al 0-100 %/ NH_4OH aq. a 10 mM) para proporcionar 4-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzoato de *tert*-butilo (1,6 g, 5,08 mmol) como un aceite marrón pálido. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 2,10 min.

Paso 2

Una mezcla de 4-bromo-2-fluoro-3-metoxi-benzoato de *tert*-butilo (260 mg, 0,85 mmol), TEA (0,60 mL, 4,28 mmol) y [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (31 mg, 0,04 mmol) en EtOH (0,9 mL) y DMF (0,9 mL) se agitó a 100 °C durante la noche en atmósfera de CO. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice modificada con C18 (ACN al 0-100 %/ NH_4OH aq. a 10 mM) para proporcionar 4-etil 2-fluoro-3-metoxitereftalato de 1-(*tert*-butilo (165 mg, 0,55 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,95 min.

Paso 3

Se añadió LiOH aq. a 2 N (0,3 mL) a una solución de 4-etil 2-fluoro-3-metoxitereftalato de 1-(*tert*-butilo) (723 mg, 2,42 mmol) THF (6,1 mL) y MeOH (6,1 mL) y la reacción se agitó a RT durante 2 h. Luego se retiraron los disolventes, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice modificada con C18 (ACN al 0-100 %/FA al 0,1 % en agua) para proporcionar ácido 4-*tert*-butoxicarbonil-3-fluoro-2-metoxi-benzoico (116 mg, 0,43 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,24 min, m/z 269,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 4

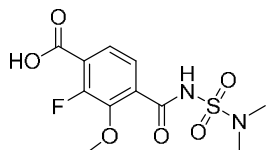
Una mezcla de ácido 4-*tert*-butoxicarbonil-3-fluoro-2-metoxi-benzoico (30 mg, 0,11 mmol), 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148, 23 mg, 0,133 mmol), EDCI (43 mg, 0,22 mmol), DMAP (27 mg, 0,22 mmol) en DCM (1,1 mL) se agitó a RT durante la noche. El

disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice modificada con C18 (ACN al 0-100 %/FA al 0,1 % en agua) para proporcionar 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxibenzoato de *tert*-butilo (22 mg, 0,05 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,96, m/z 427,4 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 5

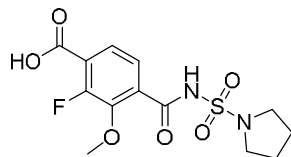
Una mezcla de 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxibenzoato de *tert*-butilo y TFA (0,50 mL, 6,53 mmol) en DCM (1,0 mL) se agitó a RT durante 1 h. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice modificada con C18 (ACN al 0-100 %/FA al 0,1 % en agua) para proporcionar ácido 4-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilsulfonilcarbamoil)-2-fluoro-3-metoxi-benzoico (16 mg, 0,04 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS (Sistema 3, Método I) Tr = 0,28 min, m/z 373,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 153: ácido 4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxibenzoico



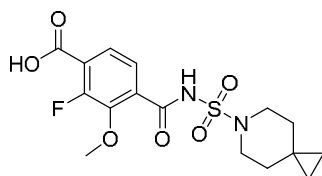
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 41 mg, 0,13 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,36 min, m/z 319,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 154: ácido 2-fluoro-3-metoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



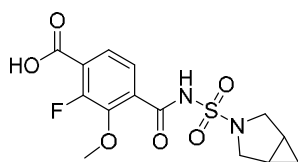
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 43 mg, 0,12 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,47 min, m/z 345,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 155: ácido 4-(((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-3-metoxibenzoico



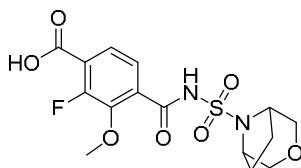
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 6-azaespiro[2.5]octano-6-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 16 mg, 0,04 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,70 min, m/z 385,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 156: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)carbamoyl)-2-fluoro-3-metoxibenzoico



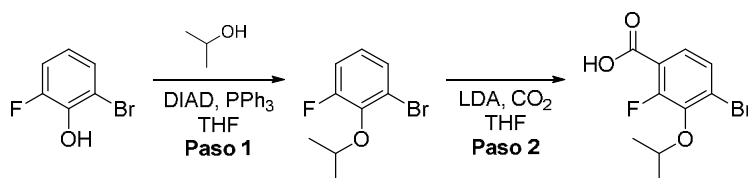
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 20 mg, 0,06 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,52 min, m/z 357,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 157: ácido 4-(((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonyl)carbamoyl)-2-fluoro-3-metoxibenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 14 mg, 0,04 mmol. Sólido marrón pálido. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,38 min, m/z 389,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 158: ácido 4-bromo-2-fluoro-3-isopropoxibenzoico



Paso 1

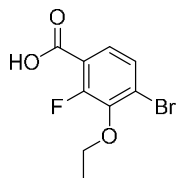
Se añadió DIAD (1,0 mL, 5,24 mmol) a una mezcla de 2-bromo-6-fluorofenol (500 mg,

2,62 mmol), PPh_3 (1,4 mg, 5,24 mmol) e isopropanol anhidro (0,30 mL, 3,93 mmol) en tetrahydrofurano (13 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (20 mL) y EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/isohexano) para proporcionar 1-bromo-3-fluoro-2-isopropoxi-benceno (490 mg, 2,10 mmol) como un aceite amarillo pálido. LCMS (Sistema 3, Método I) Tr = 2,04 min.

Paso 2

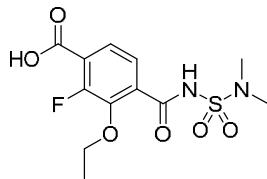
Se añadió LDA (468 mg, 4,37 mmol) por goteo a una solución de 1-bromo-3-fluoro-2-isopropoxi-benceno (509 mg, 2,18 mmol) en tetrahydrofurano (21 mL) a -78 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h en atmósfera de nitrógeno. Se añadieron pelets de hielo seco a -78 °C y se permitió que la mezcla resultante alcanzara la RT y se agitó durante la noche. La reacción se inactivó con NaHCO_3 aq. sat. (20 mL) y la capa acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Luego el pH de la capa acuosa se ajustó hasta aprox. 1-2 con HCl aq. a 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se trituró con hexano, se aisló mediante filtración y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-fluoro-3-isopropoxi-benzoico (456 mg, 1,65 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (Sistema 3, Método I) Tr = 1,20 min, m/z 276,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 159: ácido 4-bromo-3-etoxi-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 158 (solo Paso 2) a partir de 1-bromo-2-etoxi-3-fluorobenceno (2,7 g, 10,6 mmol). Rendimiento: 1,6 g, 6,1 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,75 min, m/z 262,8 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

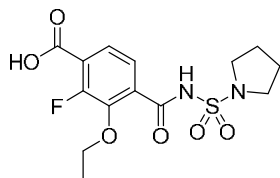
Intermedio 160: ácido 4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoil)-3-etoxi-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 a partir de ácido 4-bromo-3-etoxi-2-fluorobenzoico (Intermedio 159, 451 mg, 1,71 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 21 mg,

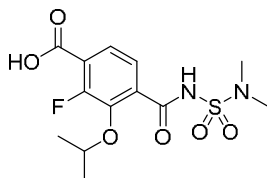
0,06 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,45 min, m/z 333,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 161: ácido 3-etoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



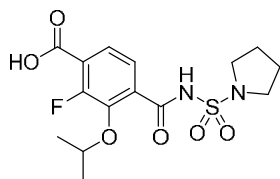
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 a partir de ácido 4-bromo-3-etoxi-2-fluorobenzoico (Intermedio 159, 451 mg, 1,71 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 22 mg, 0,06 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,54 min, m/z 359,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 162: ácido 4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluoro-3-isopropoxibenzoico



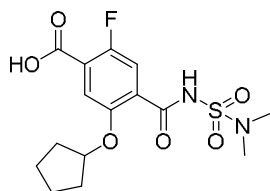
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-isopropoxibenzoico (Intermedio 158, 456 mg, 1,65 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con N,N-dimetilsulfamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 12 mg, 0,03 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,52 min, m/z 347,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 163: ácido 2-fluoro-3-isopropoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



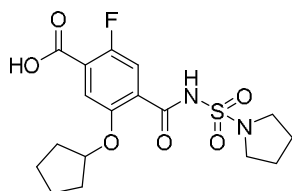
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 152 a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-isopropoxibenzoico (Intermedio 158, 456 mg, 1,65 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 13 mg, 0,03 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,61 min, m/z 373,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 164: ácido 5-(ciclopentiloxi)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



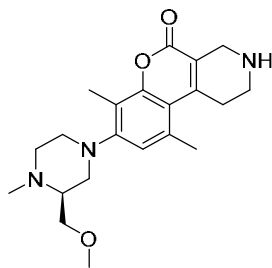
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 36 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (800 mg, 3,21 mmol) y ciclopentanol (415 mg, 4,82 mmol). Rendimiento: 65 mg, 0,17 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,30 min, m/z 373,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 165: ácido 5-(ciclopentiloxy)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoyl)benzoico



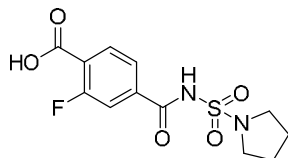
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 164 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 45 mg, 0,11 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,59 min, m/z 399,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 166: (S)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



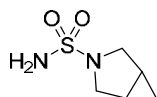
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (S)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 37, 187 mg, 1,3 mmol) y 7,10-dimetil-5-oxo-8-(trifluorometilsulfoniloxy)-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 3, 480 mg, 1,00 mmol). Rendimiento: 200 mg, 0,54 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,48 min, m/z 372,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 167: ácido 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoyl)benzoico



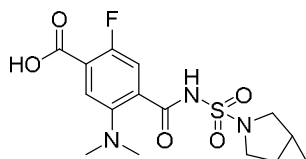
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 36 (solo Pasos 3 a 5) a partir de ácido 4-bromo- -3-fluorobenzoico (1,50 g, 6,85 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 114 mg, 0,36 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,38 min, *m/z* 315,2 (*M-H*)⁻ (*ES*⁻)

Intermedio 168: 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida



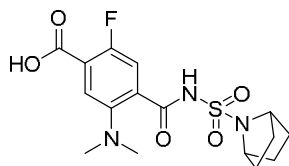
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (5,4 g, 64,6 mmol), diamida sulfúrica (6,2 g, 64,6 mmol). Rendimiento: 2,1 g, 0,91 mmol. Aceite incoloro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,72 (s, 2H), 3,19-3,14 (m, 4H), 1,55-1,53 (m, 2H), 0,58-0,53 (m, 1H), 0,41-0,38 (m, 1H).

Intermedio 169: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



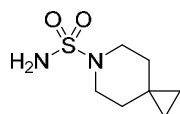
Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 400 mg, 1,08 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,02 min, *m/z* 372,0 (*M+H*)⁺ (*ES*⁺).

Intermedio 170: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



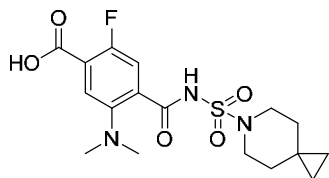
Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 130 mg, 0,34 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,06 min, *m/z* 386,0 (*M+H*)⁺ (*ES*⁺).

Intermedio 171: 6-azaespiro[2.5]octano-6-sulfonamida



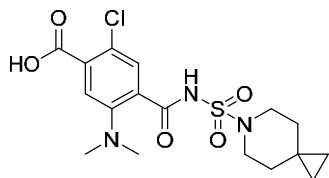
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de 6-azaespiro[2.5]octano (5,0 g, 45,0 mmol) y diamida sulfúrica (6,5 g, 67,6 mmol). Rendimiento: 2,5 g, 0,91 mmol. Aceite amarillo pálido. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ : 6,69 (s, 2H), 3,01-2,99 (m, 4H), 1,41 (t, J = 5,4 Hz, 4H), 0,31 (s, 4H).

Intermedio 172: ácido 4-(((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



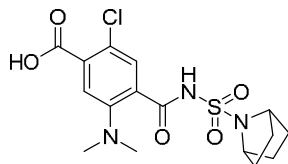
Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 6-azaespiro[2.5]octano-6-sulfonamida (Intermedio 171) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 350 mg, 0,88 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,23 min, m/z 400,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Intermedio 173. Ácido 4-(((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)carbamoil)-2-cloro-5-(dimetilamino)benzoico

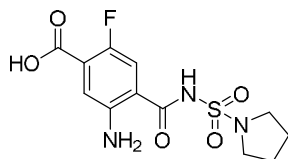


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 111 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 6-azaespiro[2.5]octano-6-sulfonamida (Intermedio 171) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 380 mg, 0,91 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método B) Tr = 1,01 min, m/z 414,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^-$ (ES^-).

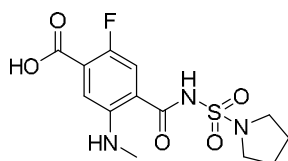
Intermedio 174: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-cloro-5-(dimetilamino)benzoico



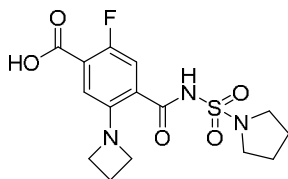
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 111 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 340 mg, 0,85 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,02 min, m/z 402,0 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ (ES^+).

Intermedio 175: ácido 5-amino-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 (Pasos 3 a 5) a partir de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (1,0 g, 4,29 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 440 mg, 1,32 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método B) Tr = 0,24 min, m/z 330,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

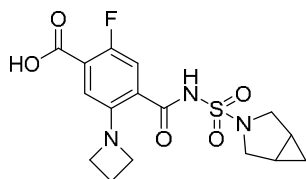
Intermedio 176: ácido 2-fluoro-5-(metilamino)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (2,1 g, 8,4 mmol) y clorhidrato de metilamina (1,7 g, 25,2 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 200 mg, 0,58 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,35 min, m/z 346,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 177: ácido 5-(azetidín-1-il)-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

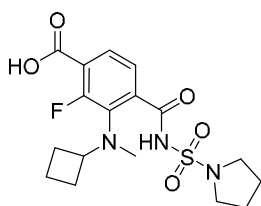
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 46 a partir de 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (2,1 g, 8,4 mmol) y azetidina (1,4 g, 25,0 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 200 mg, 0,58 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,35 min, m/z 346,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 178: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)carbamoil)-5-(azetidín-1-il)-2-fluorobenzoico



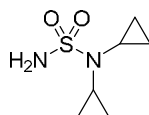
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 177 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168) en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 200 mg, 0,58 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,35 min, m/z 346,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 179: ácido 3-(ciclobutil(metil)amino)-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonyl)carbamoyl)benzoico



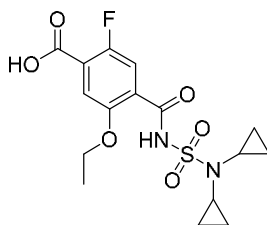
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 83 excepto que el Paso 5 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 450 mg, 1,17 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,10 min, m/z 383,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 180: *N,N*-díciclopropilsulfamida



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de díciclopropilamina (1,0 g, 7,48 mmol), diamida sulfúrica (863 mg, 8,98 mmol). Rendimiento: 986 mg, 5,59 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,89 (s, 2H), 2,31-2,25 (m, 2H), 0,72-0,67 (m, 4H), 0,66-0,59 (m, 4H).

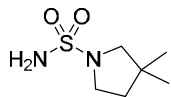
Intermedio 181: ácido 4-((*N,N*-díciclopropilsulfamoil)carbamoyl)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 10 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (3,0 g, 13,0 mmol) y yodoetano (3,5 g, 26,0 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con *N,N*-díciclopropilsulfamida (Intermedio 180) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 109 mg, 0,28 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr

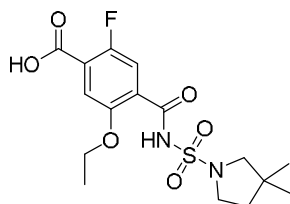
= 1,71 min, m/z 385,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 182: 3,3-dimetilpirrolidin-1-sulfonamida



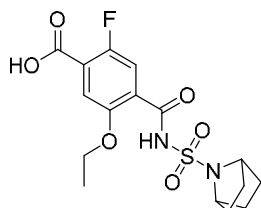
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de 3,3-dimetilpirrolidina (1,0 g, 7,37 mmol), diamida sulfúrica (850 mg, 8,85 mmol). Rendimiento: 650 mg, 3,65 mmol. Sólido marrón. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,68 (s, 2H), 3,20 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,86 (s, 2H), 1,60 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 1,05 (s, 6H).

Intermedio 183: ácido 4-(((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



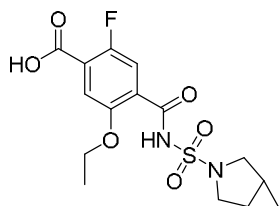
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3,3-dimetilpirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 182) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 111 mg, 0,29 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,74 min, m/z 387,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 184: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



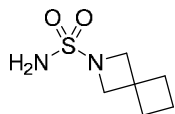
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 52 mg, 0,14 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,63 min, m/z 385,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 185: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)carbamoil)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



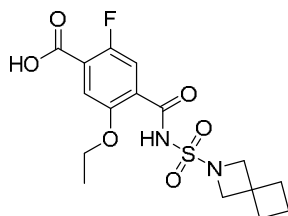
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 120 mg, 0,32 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,42 min, m/z 371,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 186: 2-azaespiro[3.3]heptano-2-sulfonamida



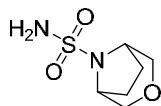
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de 2-azaespiro[3.3]heptano (1,0 g, 7,48 mmol), diamida sulfúrica (1510 mg, 15 mmol). Rendimiento: 1000 mg, 3,65 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,79 (s, 2H), 3,63 (s, 4H), 2,08 (t, J = 7,6 Hz, 4H), 1,76-1,76 (m, 2H).

Intermedio 187: ácido 4-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)carbamoyl)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



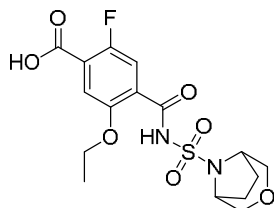
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-2-azaespiro[3.3]heptano-2-sulfonamida (Intermedio 186) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 120 mg, 0,31 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,72 min, m/z 385,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 188: 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-sulfonamida



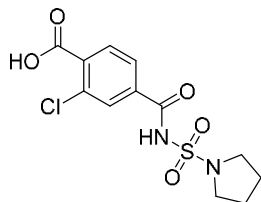
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano (1,5 g, 16,0 mmol), diamida sulfúrica (2,0 g, 13,4 mmol). Rendimiento: 1,6 g, 8,11 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,85 (s, 2H), 3,90-3,85 (m, 2H), 3,54 (s, 4H), 2,06-1,99 (m, 2H), 1,80-1,75 (m, 2H).

Intermedio 189: ácido 4-(((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonyl)carbamoyl)-5-etoxy-2-fluorobenzoico



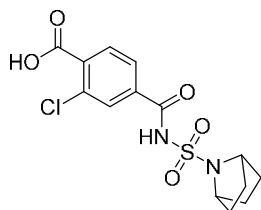
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-sulfonamida (Intermedio 188) en lugar de *N,N*-dicropropilsulfamida. Rendimiento: 177 mg, 0,44 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 1,51 min, m/z 401,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 190: ácido 2-cloro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl)benzoico



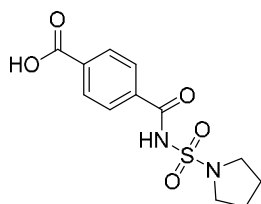
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 10 (solo Pasos 4 a 5) a partir de ácido 3-cloro-4-(metoxicarbonil)benzoico (1,50 g, 6,85 mmol). Rendimiento: 61 mg, 0,18 mmol. Sólido marrón claro. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,41 min, m/z 331,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 191: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)carbamoyl)-2-clorobenzoico



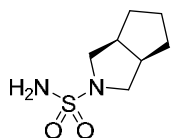
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 190 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 61 mg, 0,18 mmol. Aceite marrón pálido. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,41 min, m/z 331,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 192: ácido 4-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoyl)benzoico



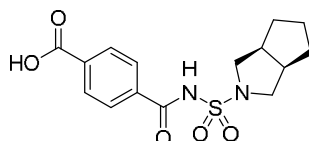
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 10 (solo Pasos 4 a 5) a partir de ácido 4-(metoxycarbonil)benzoico (0,60 g, 3,33 mmol). Rendimiento: 540 mg, 1,81 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método B) Tr = 0,24 min, m/z 297,0 (M+H)⁺ (ES⁻).

Intermedio 193: (3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-sulfonamida



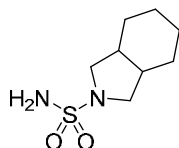
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (3aR,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol (1,0 g, 6,77 mmol), diamida sulfúrica (781 mg, 13,5 mmol). Rendimiento: 1,0 g, 5,36 mmol. Sólido amarillo pálido. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,78-6,68 (m, 2H), 3,19-3,11 (m, 2H), 2,73-2,70 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 2H), 1,54-1,81 (m, 3H), 1,28-1,54 (m, 3H).

Intermedio 194: ácido 4-(((3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)sulfonil)carbamoil)benzoico

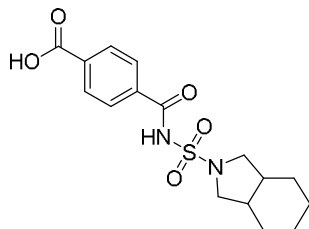


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 192 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con (3aR,6aS)-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-sulfonamida (Intermedio 193) en lugar de N,N-dimetilsulfamida. Rendimiento: 268 mg, 0,79 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,93 min, m/z 337,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

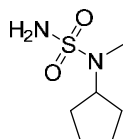
Intermedio 195: octahidro-2H-isoindol-2-sulfonamida



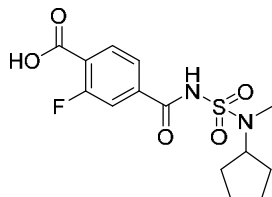
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de octahidro-1H-isoindol (1,9 g, 15,1 mmol), diamida sulfúrica (1,7 g, 18,2 mmol). Rendimiento: 2,3 g, 11,5 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,59 (s, 2H), 4,07-3,98 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,77-1,38 (m, 8H)

Intermedio 196: ácido 4-(((octahidro-2H-isoindol-2-il)sulfonil)carbamoil)benzoico

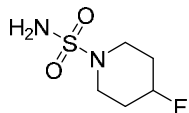
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 192 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con octahidro-2H-isoindol-2-sulfonamida (Intermedio 195) en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 215 mg, 0,61 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,99 min, m/z 351,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 197: *N*-ciclopentil-*N*-metil-sulfamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de ciclopentilmetilamina (1,0 g, 10,1 mmol), diamida sulfúrica (1,5 g, 15,1 mmol). Rendimiento: 1,5 g, 8,2 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,59 (s, 2H), 4,07-3,98 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 1,77-1,38 (m, 8H).

Intermedio 198: ácido 4-((*N*-ciclopentil-*N*-metilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico

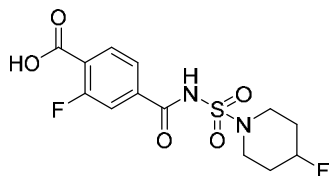
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 167 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N*-ciclopentil-*N*-metil-sulfamida (Intermedio 197) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 61 mg, 0,18 mmol. Aceite marrón pálido. LCMS: (Sistema 3, Método I) Tr = 0,84 min, m/z 343,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 199: 4-fluoropiperidin-1-sulfonamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 4-fluoropiperidina (1,0 g, 9,7 mmol), diamida sulfúrica (1,4 g, 14,5 mmol). Rendimiento: 1,1 g, 6,2 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,77 (s, 2H), 4,88-4,71 (m, 1H), 3,05-3,05 (m, 4H),

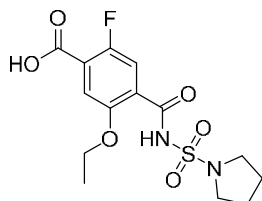
1,97-1,76 (m, 4H)

Intermedio 200: ácido 2-fluoro-4-(((4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico



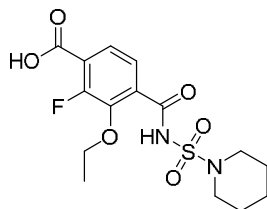
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 167 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 4-fluoropiperidin-1-sulfonamida (Intermedio 199) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 104 mg, 0,30 mmol. Aceite marrón claro. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,40 min, m/z 347,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 201: ácido 5-etoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



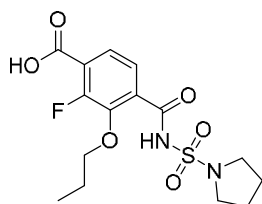
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-d ciclopropilsulfamida. Rendimiento: 181 mg, 0,50 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,72 min, m/z 361,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 202: ácido 3-etoxi-2-fluoro-4-((piperidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



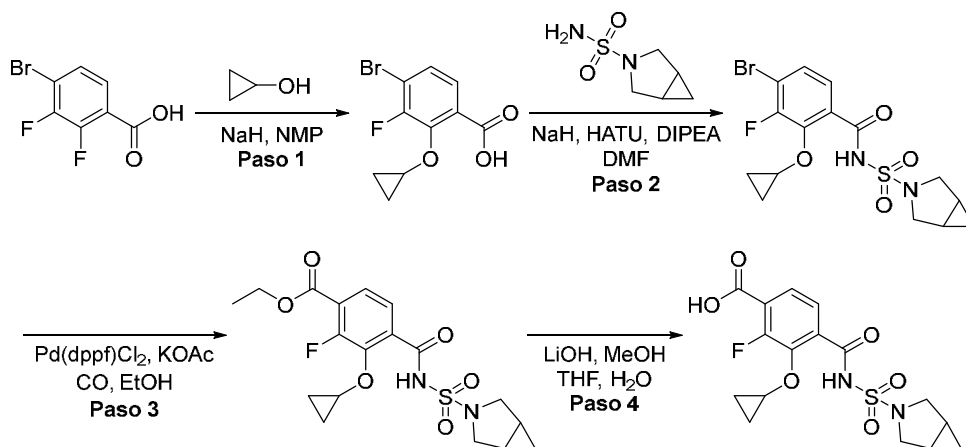
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 a partir de 2-bromo-6-fluorofenol (6,0 g, 31,6 mmol) y yodoetano (9,9 g, 63,2 mmol) excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con piperidin-1-sulfonamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 600 mg, 1,60 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,00 min, m/z 373,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 203: ácido 2-fluoro-3-propoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 13 a partir de 2-bromo-6-fluorofenol (4,0 g, 21,1 mmol) y yodopropano (7,2 g, 42,1 mmol). Rendimiento: 600 mg, 1,6 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,93 min, m/z 373,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 204: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)carbamoyl)-3-ciclopropoxi-2-fluorobenzoico



Paso 1

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 3,9 g, 84,8 mmol) en pequeñas porciones a una solución de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (5,0 g, 21,19 mmol) en NMP (150 mL) a RT. Se añadió yodometano (4,90 g, 84,75 mmol) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se inactivó con NH₄Cl aq. sat. (450 mL), luego el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 4 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. La fase acuosa resultante se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 4-bromo-2-ciclopropoxi-3-fluorobenzoico (3,6 g, 13,1 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,27, m/z 273 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 2

Una mezcla de ácido 4-bromo-2-ciclopropoxi-3-fluorobenzoico (1,5 g, 5,5 mmol), HATU (2,5 g, 6,6 mmol) y DIPEA (2,82 g, 21,90 mmol) en DMF (50 mL) se agitó durante 1 h a RT, luego se añadió 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168, 2,7 g, 16,4 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 876 mg, 21,9 mmol), y la reacción se agitó durante la noche a RT. La mezcla se inactivó con NH₄Cl aq. sat. (150 mL), luego el pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 4 con HCl aq. a 1 N. La mezcla de reacción se extrajo con

EtOAc (3x100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-25 %/éter de petróleo) para proporcionar *N*-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)-4-bromo-2-ciclopropoxi-3-fluorobenzamida (850 mg, 2,03 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,50 min, m/z 418,9 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

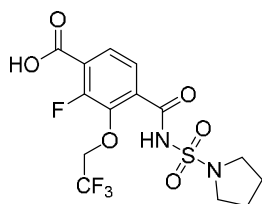
Paso 3

A una mezcla de *N*-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)-4-bromo-2-ciclopropoxi-3-fluorobenzamida (836 mg, 2,00 mmol) en EtOH (20 mL) se le añadió [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (146 mg, 0,20 mmol) y acetato de potasio (588 mg, 6,00 mmol), luego la mezcla se agitó durante 2 h a 80 °C en atmósfera de CO. La mezcla de reacción se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)carbamoil)-3-ciclopropoxi-2-fluorobenzoato de etilo (659 mg, 1,60 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,46 min, m/z 413,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 4

Una mezcla de 4-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)carbamoil)-3-ciclopropoxi-2-fluorobenzoato de etilo (412 mg, 1,00 mmol) y LiOH·H₂O (252 mg, 6,00 mmol) en agua (3 mL) y MeOH (10 mL) se agitó durante 3 h a RT. El pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 8 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH de la fase acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano y se secó a presión reducida para proporcionar ácido 4-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilsulfonil)carbamoil)-3-ciclopropoxi-2-fluorobenzoico (360 mg, 0,94 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,91 min, 383,0 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-).

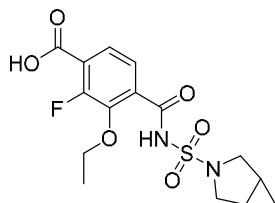
Intermedio 205: ácido 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 204 a partir de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (1,1 g, 4,66 mmol) y 2,2,2-trifluoroetanol (2,14 g, 46,6 mmol) excepto que el

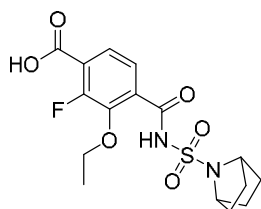
Paso 2 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida. Rendimiento: 230 mg, 0,56 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,99 min, m/z 415,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 206: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)carbamoil)-3-etoxi-2-fluorobenzoico



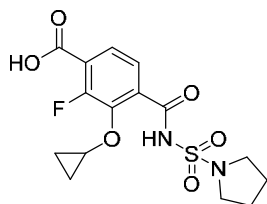
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 204 a partir de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (11,0 g, 46,6 mmol) y etanol (21,4 g, 466 mmol). Rendimiento: 1,0 g, 2,69 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,76 min, m/z 372,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 207: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-3-etoxi-2-fluorobenzoico



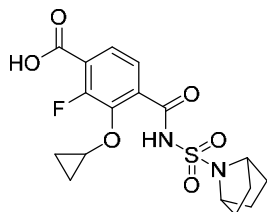
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 204 a partir de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (11,0 g, 46,6 mmol) y etanol (21,4 g, 466 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida. Rendimiento: 1,1 g, 2,72 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,95 min, m/z 385,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 208: ácido 3-ciclopropoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico



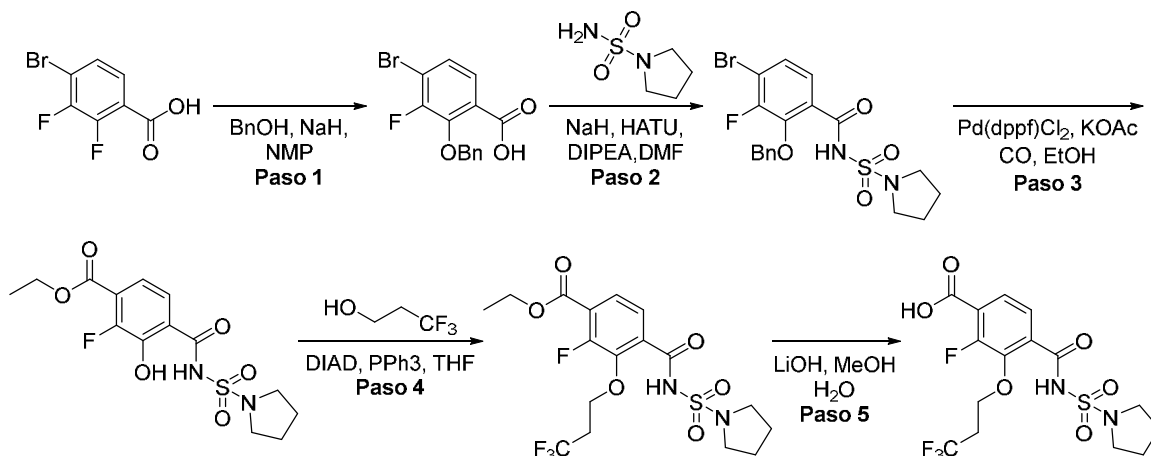
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 204 a partir de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (5,0 g, 21,2 mmol) y ciclopropanol (4,9 g, 84,8 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida. Rendimiento: 300 g, 0,81 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,62 min, m/z 370,9 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 209: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)carbamoil)-3-ciclopropoxi-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 204 a partir de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (5,0 g, 21,2 mmol) y ciclopropanol (4,9 g, 84,8 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida. Rendimiento: 300 g, 0,75 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,00 min, m/z 398,8 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 210: ácido 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico



Paso 1

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 2,2 g, 54,9 mmol) en porciones a una solución de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (2,6 g, 11,0 mmol) en NMP (40 mL) a 0 °C y luego se añadió alcohol bencílico (7,1 g, 65,8 mmol), y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se vertió en NH₄Cl aq. sat. (120 mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar ácido 2-(benciloxi)-4-bromo-3-fluorobenzoico (2,5 g, 7,69 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,39 min, m/z 324,6 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

Una mezcla de ácido 2-(benciloxi)-4-bromo-3-fluorobenzoico (2,4 g, 7,38 mmol), HATU (3,4 g, 8,86 mmol) y DIPEA (3,8 g, 29,5 mmol) en DMF (50 mL) se agitó a RT durante 1 h, se añadió pirrolidin-1-sulfonamida (3,3 g, 22,2 mmol) e hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 1,2 g, 29,5 mmol) y luego la mezcla de reacción se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se vertió en NH_4Cl aq. sat. (150 mL), luego el pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 5 con HCl aq. a 1 N y se extrajo con EtOAc (3x120 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-25 %/éter de petróleo) para proporcionar ácido 2-(benciloxi)-4-bromo-3-fluoro-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (1,0 g, 2,2 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,61 min, m/z 457,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 3

Una mezcla de 2-(benciloxi)-4-bromo-3-fluoro-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (1,0 g, 2,2 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (160 mg, 0,22 mmol) y acetato de potasio (644 mg, 6,57 mmol) en EtOH (22 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de CO . El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y el residuo se repartió entre agua (20 mL) y EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre columna de gel de sílice (EtOAc al 1-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-fluoro-3-hidroxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de etilo (600 mg, 1,67 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,55 min, m/z 361,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 4

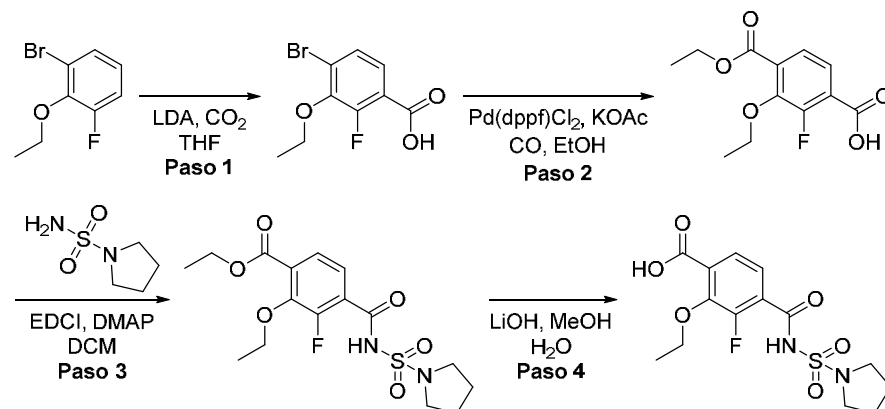
Una mezcla de 2-fluoro-3-hidroxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de etilo (360 mg, 1,00 mmol), 3,3,3-trifluoropropan-1-ol (171 mg, 1,50 mmol), PPh_3 (786 mg, 3,00 mmol) y DIAD (606 mg, 3,00 mmol) en THF (10 mL) se agitó a RT durante la noche en atmósfera de N_2 . La mezcla se repartió entre agua (30 mL) y EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo al 1-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de etilo (41k-6, 400 mg, 0,80 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,72 min, m/z 456,7 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 5

Una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (184 mg, 4,38 mmol) y 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoato de etilo (400 mg, 0,88 mmol) en MeOH (10 mL) y agua (2,5 mL) a RT durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 8 mediante la adición de HCl

aq. a 1 N y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El residuo acuoso se lavó con EtOAc (3x10 mL), y el pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 3 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. La mezcla se extrajo con EtOAc (3x10 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)-3-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzoico (45 mg, 0,11 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,03 min, m/z 426,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 211: ácido 2-etoxi-3-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

Se añadió LDA a 2 N en THF (23 mL) a una solución de 1-bromo-2-etoxi-3-fluorobenceno (2,5 g, 11,4 mmol) en THF (23 mL) a -78 °C y la mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 1 h en N_2 . Se añadieron pelets de hielo seco en N_2 a -78 °C y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La reacción se inactivó con NH_4Cl aq. sat. (20 mL), el pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 2 con HCl aq. a 1 N y se la mezcla se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (50 mL), se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El material en bruto se trituró con hexano para proporcionar ácido 4-bromo-3-etoxi-2-fluoro-benzoico (1,6 g, 6,08 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,75 min, m/z 262,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 2

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-etoxi-2-fluoro-benzoico (1,9 g, 7,15 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio(II) (1,1 g, 1,43 mmol) y acetato de potasio (2,1 g, 21,4 mmol) en EtOH (16 mL) se agitó en atmósfera de CO a 80 °C durante la noche. Se permitió que la mezcla alcanzara la RT, esta se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre EtOAc (20 mL) y HCl aq. a 4 N (10 mL). La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 3-etoxi-4-((etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (1,7 g, 6,63 mmol) como un aceite rojo que se usó sin

purificación adicional en el paso siguiente. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,79 min, m/z 255,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

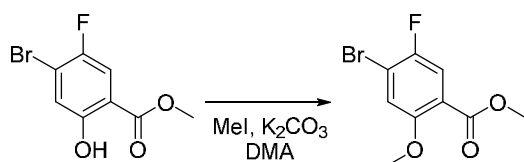
Paso 3

Una mezcla de ácido 3-etoxi-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (250 mg, 0,98 mmol), EDCI (281 mg, 1,46 mmol), DMAP (477 mg, 3,90 mmol) y pirrolidin-1-sulfonamida (440 mg, 2,93 mmol) en DCM (4,9 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre NaHCO₃ aq. sat. (20 mL) y DCM (10 mL). La capa acuosa se extrajo con DCM (2x15 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (30 mL), se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre C₁₈ (ACN al 0-100 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar 2-etoxi-3-fluoro-4-(pirrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoato de etilo (262 mg, 0,68 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,89 min, m/z 387,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

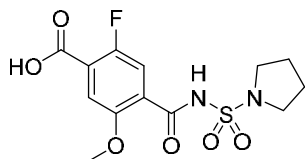
Paso 4

Una mezcla de 2-etoxi-3-fluoro-4-(225irrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoato de etilo (262 mg, 0,68 mmol) y LiOH aq. a 2 N (2,7 mL) en MeOH (1,2 mL) y THF (1,2 mL) se agitó a RT durante 1 h. Luego la reacción se inactivó con HCl aq. a 1 N (20 mL) y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (2x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido 2-etoxi-3-fluoro-4-(225irrolidin-1-ilsulfonilcarbamoil)benzoico (208 mg, 0,58 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,57 min, m/z 359,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

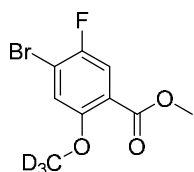
Intermedio 212: 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo



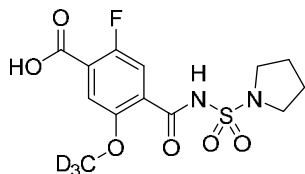
Se añadió yodometano (1,71 g, 12,05 mmol) a una mezcla de 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 8,03 mmol) y K₂CO₃ (2,2 g, 16,1 mmol) en DMA (40 mL) y la mezcla se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se vertió en agua helada (120 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (2,0 g, 7,60 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,85 min, m/z 262,8 (M+H)⁺ (ES)⁺.

Intermedio 213: ácido 2-fluoro-5-metoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

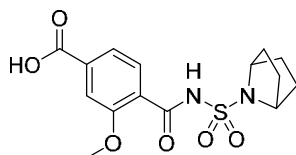
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 36 (Pasos 2 a 5) a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 212) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,92 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,42 min, m/z 346,17 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 214: 4-bromo-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)benzoato de metilo

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 212 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-hidroxibenzoato de metilo (2,0 g, 8,1 mmol) y yodometano-d₃ (1,7 g, 12,1 mmol). Rendimiento: 1,9 g, 7,17 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,87 min, m/z 266,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 215: ácido 2-fluoro-5-(metoxi-d₃)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

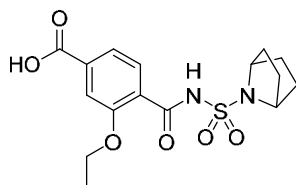
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)benzoato de metilo (Intermedio 214). Rendimiento: 300 mg, 0,86 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,35 min, m/z 348,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 216: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-yl)sulfonil)carbamoil)-3-metoxibenzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 280 mg,

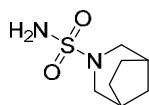
0,79 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,73 min, m/z 355,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 217: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)carbamoil)-3-etoxibenzoico



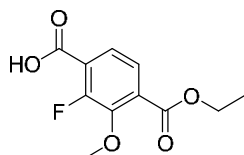
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-2-etoxibenzoato de metilo excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 290 mg, 0,79 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,05 min, m/z 369,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 218: 3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-sulfonamida



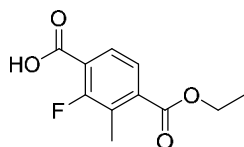
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 3-azabicyclo[3.2.1]octano (1,0 g, 9,0 mmol), diamida sulfúrica (1,3 g, 13,5 mmol). Rendimiento: 1,3 g, 6,8 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,57 (s, 2H), 3,16-3,13 (m, 2H), 2,63 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 2,24 (br s, 2H), 1,61-1,43 (m, 5H), 1,34-1,31 (m, 1H).

Intermedio 219: ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-3-metoxibenzoico

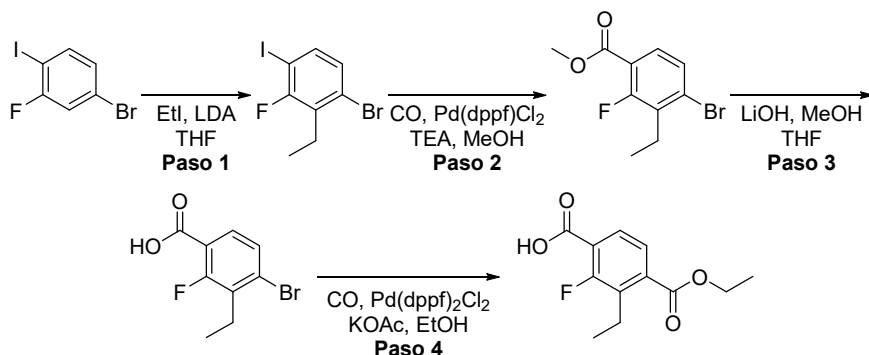


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 149 a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-metoxibenzoico (5,4 g, 21,8 mmol). Rendimiento: 4,4 g, 18,0 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,14 min, m/z 241,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 220: ácido 4-(etoxicarbonil)-2-fluoro-3-metilbenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 149 a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-3-metilbenzoico (1,0 g, 4,29 mmol). Rendimiento: 700 mg, 3,1 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,18 min, m/z 225,3 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 221: ácido 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-fluorobenzoico**Paso 1**

A una solución de 4-bromo-2-fluoro-1-yodobenceno (5 g, 16,7 mmol) en THF (34 mL) se le añadió lentamente LDA (2 M en THF, 16,67 mL, 33,3 mmol) a -78 °C en N₂. La reacción se calentó lentamente hasta -20 °C y se agitó a esta temperatura durante 0,5 h, luego se enfrió hasta -78 °C. Se añadió yodoetano (8,67 g, 55,5 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió NH₄Cl aq. saturado (100 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 10 %/éter de petróleo) para proporcionar 1-bromo-2-etil-3-fluoro-4-yodobenceno (2 g, 6,08 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,62 (dd, *J* = 8,2, 7,0 Hz, 1H), 7,27 (dd, *J* = 8,4, 1,2 Hz, 1H), 2,80-2,74 (m, 2H), 1,11 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H).

Paso 2

A una solución de 1-bromo-2-etil-3-fluoro-4-yodobenceno (1 g, 3,05 mmol) en MeOH (30 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (223 mg, 0,31 mmol) y TEA (1,85 g, 18,3 mmol), luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche en CO (1 MPa). La mezcla se concentró a presión reducida, se añadió agua (30 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-3-etil-2-fluorobenzoato de etilo (550 mg, 2,11 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,65 (dd, *J* = 8,2, 7,6 Hz, 1H), 7,59 (dd, *J* = 8,2, 0,8 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,83-2,77 (m, 2H), 1,12 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Paso 3

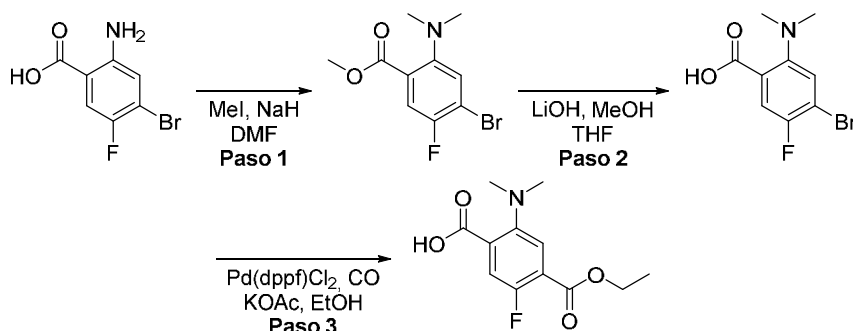
A una solución de 4-bromo-3-etil-2-fluorobenzoato de metilo (550 mg, 2,11 mmol) en MeOH (20 mL) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (534 mg, 12,7 mmol) en agua (5 mL). La mezcla

de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH se ajustó hasta aprox. 8 con HCl aq. a 1 N. Se retiró el MeOH a presión reducida y se ajustó de manera adicional el pH a un pH = 3 con HCl aq. a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y hexano para proporcionar ácido 4-bromo-3-etil-2-fluorobenzoico (400 mg, 1,63 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,30 min. m/z 245,4 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 4

A una solución de ácido 4-bromo-3-etil-2-fluorobenzoico (400 mg, 1,63 mmol) en EtOH (20 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (117 mg, 0,16 mmol) y acetato de potasio (479 mg, 4,89 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante la noche en atmósfera de CO (1 atm). Se retiró el disolvente a presión reducida y se añadió K₂CO₃ aq. a 2 M (15 mL). La capa acuosa se lavó con EtOAc (3x15 mL) y el pH se ajustó hasta aprox. 4~5 con HCl aq. a 1 N. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x15 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar ácido 4-(etoxicarbonil)-3-etil-2-fluorobenzoico (330 mg, 1,37 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,29 min. m/z 239,2 (M-H)⁻ (ES⁻)

Intermedio 222: ácido 2-(dimetilamino)-4-(etoxicarbonil)-5-fluorobenzoico



Paso 1

Se añadió hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 615 mg, 25,6 mmol) en porciones a una solución de ácido 2-amino-4-bromo-5-fluorobenzoico (1,0 g, 4,27 mmol) en DMF (9,5 mL) a 0 °C y la reacción se agitó a esta temperatura durante 30 min. Se añadió yodometano (2,1 mL, 34,2 mmol) y la reacción se agitó durante 2 h a RT. La reacción se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con EtOAc (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) y se concentraron a presión reducida para proporcionar 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoato (1,0 g, 3,62 mmol) como un aceite amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,78 min, m/z 276,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 2

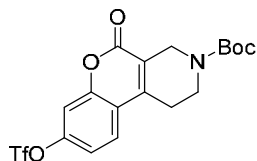
Se añadió LiOH aq. a 2 N (7,3 mL, 14,5 mmol) a una mezcla de 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-

fluoro-benzoato de metilo (1,0 g, 3,62 mmol) en metanol (3,6 mL) y tetrahidrofurano (3,6 mL), y la solución se agitó a RT durante 1 h. Se retiraron los disolventes, y el producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre C₁₈ (ACN al 0-100 %/FA al 0,1 % en agua) para proporcionar ácido 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoico (240 mg, 0,92 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,18 min, m/z 262,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 3

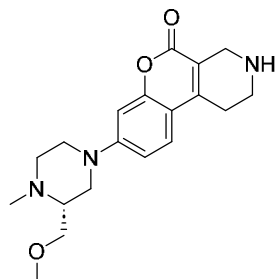
Una solución de ácido 4-bromo-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzoico (2,7 g, 10,3 mmol), [1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (758 mg, 1,03 mmol) y acetato de potasio (3,1 g, 30,9 mmol) en EtOH (52 mL) se agitó a 80 °C durante la noche en atmósfera de CO. Se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la RT, esta se filtró a través de una almohadilla de celite y se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre C₁₈ (ACN al 0-100 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar ácido 2-(dimetilamino)-4-etoxycarbonil-5-fluorobenzoico (750 mg, 2,94 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,20 min, m/z 254,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 223: 5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 2 a partir de resorcinol (4,4 g, 40,4 mmol). Rendimiento: 6,5 g, 14,5 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 2,11 min, m/z 394,2 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

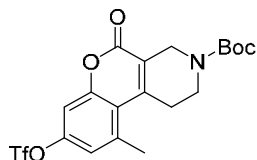
Intermedio 224: (R)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 1,9 g, 13,0 mmol) y 5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 223, 3,9 g, 8,65 mmol). Rendimiento: 1,9 g, 5,54 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr =

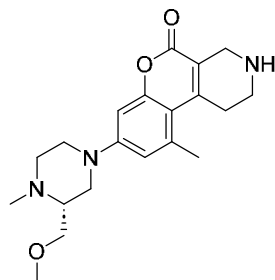
1,34 min, m/z 344,2,0 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermedio 225: 10-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



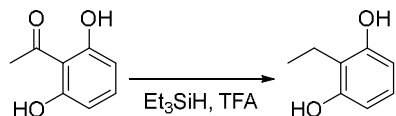
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 2 a partir de 5-metilresorcinol (5,0 g, 40,4 mmol). Rendimiento: 10,0 g, 21,6 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,16 min, m/z 408,3 ($M-56+H$)⁺ (ES^+).

Intermedio 226: (R)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-10-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



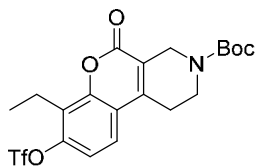
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 1,9 g, 13 mmol) y 10-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 225, 4,0 g, 8,7 mmol). Rendimiento: 1,9 g, 5,32 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,46 min, m/z 358,2 ($M+H$)⁺ (ES^+).

Intermedio 227: 2-etilresorcinol



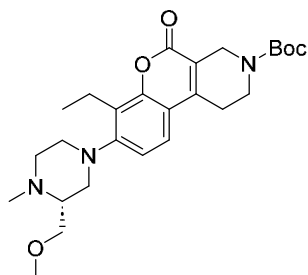
Se añadió trietilsilano (25,2 g, 217,1 mmol) por goteo a una solución de 1-(2,6-dihidroxifenil)etanona (11,0 g, 72,4 mmol) en TFA (200 mL) a 0 °C, la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (400 mL) y se extrajo con DCM (3x400 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-etilbenceno-1,3-diol (8,0 g, 57,9 mmol) como un aceite incoloro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,30 min, m/z 137,3 ($M-H$)⁻ (ES^-).

Intermedio 228: 7-etil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo



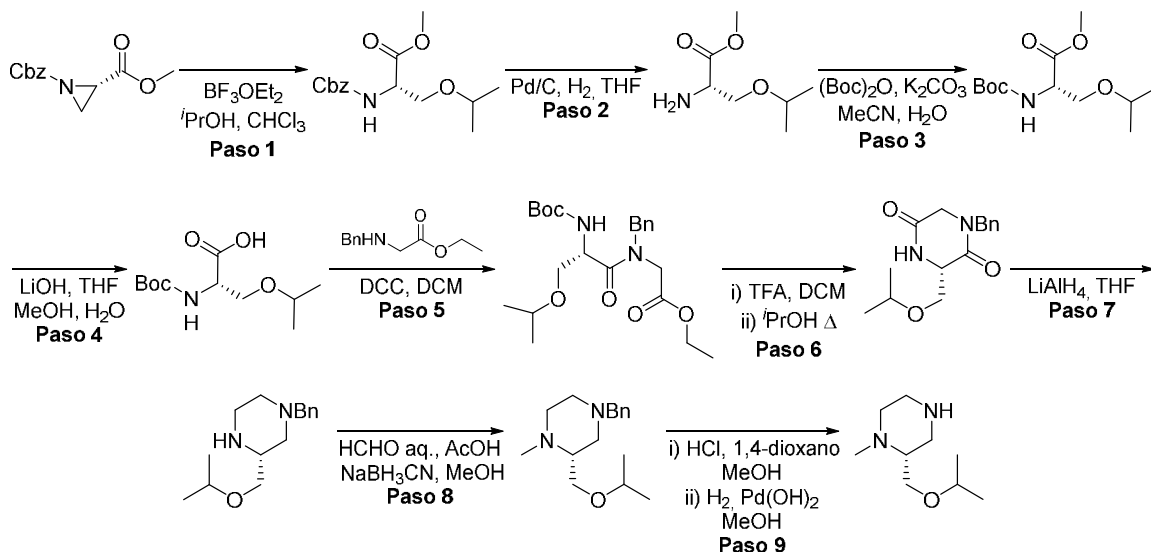
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 2 a partir de 2-etilresorcinol (Intermedio 227, 5,2 g, 37,68 mmol). Rendimiento: 3,0 g, 6,20 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,54 min, m/z 422,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 229: (*R*)-7-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 671 mg, 4,65 mmol) y 7-etil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 228, 1,5 g, 3,10 mmol). Rendimiento: 0,6 g, 1,62 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,63 min, m/z 372,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 230: (*R*)-3-(isopropoximetil)-1-metilpiperazina



Paso 1

Se añadió por goteo eterato dietílico de trifluoruro de boro (22 mL) a una solución de 2-metil aziridina-1,2-dicarboxilato de (S)-1-bencilo (5,0 g, 21,3 mmol) en cloroformo (106 mL) e isopropanol (106 mL) y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (200 mL) y DCM (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (5,0 g, 16,9 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,88 min, m/z 296,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 2

Una mezcla de 2-(((benciloxi)carbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (5,0 g, 16,9 mmol) y Pd/C (10 %, 1,5 g) en THF (170 mL) se agitó a RT durante la noche en H_2 . La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-amino-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (2,5 g, 15,5 mmol) como un aceite amarillo que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,23 min, m/z 162,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 3

Una mezcla de 2-amino-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (2,5 g, 15,51 mmol), K_2CO_3 (4,3 g, 31,0 mmol) y Boc_2O (4,1 g, 18,6 mmol) en ACN (70 mL) y agua (70 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió con EtOAc (3x100 mL) y las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (3,0 g, 11,5 mmol) como un aceite incoloro. LCMS (Sistema 1, Método A) Tr = 1,84 min, m/z 206,2 ($\text{M}-56+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 4

Una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (2,4 g, 57,4 mmol) en agua (20 mL) se añadió a una solución de 2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-isopropoxipropanoato de (S)-metilo (3,0 g, 11,5 mmol) en THF (80 mL) y MeOH (20 mL). La mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 8 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 5 mediante la adición de HCl aq. a 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-isopropoxipropoico

(2,3 g, 9,30 mmol) como un aceite marrón que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,21 min, m/z 246,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 5

Una mezcla de ácido (S)-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-isopropoxipropanoico (2,3 g, 9,30 mmol), 2-(bencilamino)acetato de etilo (1,8 g, 9,30 mmol) y DCC (1,9 g, 9,30 mmol) en DCM (90 mL) se agitó a RT durante 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se suspendió en MTBE/éter de petróleo (v/v 3/1, 3x20 mL) y el sólido se retiró mediante filtración. El filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar 2-(N-bencil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-isopropoxipropanamido)acetato de (S)-etilo (3,1 g, 7,34 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,31 min, m/z 423,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 6

Se añadió TFA (15 mL) a una mezcla de 2-(N-bencil-2-((terc-butoxicarbonil)amino)-3-isopropoxipropanamido)acetato de (S)-etilo (3,1 g, 7,34 mmol) en DCM (60 mL) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se disolvió en isopropanol (60 mL) y se agitó a 80 °C durante 2 h. El disolvente orgánico se retiró a presión reducida y se añadió agua (30 mL) al residuo. El pH de la capa acuosa resultante se ajustó hasta aprox. 9 mediante la adición de NaOH aq. al 15 %. El precipitado formado se filtró y se secó a presión reducida para proporcionar (S)-1-bencil-3-(isopropoximetil)piperazin-2,5-diona (1,6 g, 5,79 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,51 min, m/z 277,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 7

Se añadió hidruro de litio y aluminio a 2,5 N en THF (7 mL, 17,5 mmol) por goteo a una solución de (S)-1-bencil-3-(isopropoximetil)piperazin-2,5-diona (1,6 g, 5,79 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C y la mezcla de reacción se agitó a 60 °C durante 2 h. Se añadió Na₂SO₄·10 H₂O en porciones y la mezcla se agitó a RT durante 15 min. La reacción se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (R)-1-bencil-3-(isopropoximetil)piperazina (1,28 g, 5,15 mmol) como un aceite amarillo pálido que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,61 min, 249,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 8

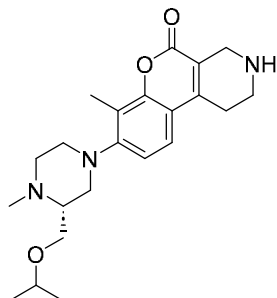
Una mezcla de (R)-1-bencil-3-(isopropoximetil)piperazina (1,3 g, 5,15 mmol), formaldehído (solución aq. al 37 %, 4,2 g, 51,54 mmol) y AcOH (309 mg, 5,15 mmol) en MeOH (40 mL) se agitó a RT durante 30 min, luego se añadió cianoborohidruro de sodio (648 mg, 10,3 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se vertió en NaHCO₃ aq. sat. (40 mL) y se extrajo con DCM (4x40 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con

salmuera, se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-10 %/DCM) para proporcionar (*R*)-4-bencil-2-(isopropoximetil)-1-metilpiperazina (750 mg, 2,86 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método C) Tr = 0,83 min, m/z 263,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Paso 9

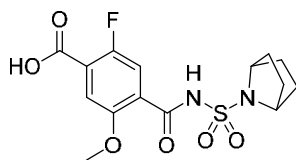
Se añadió HCl a 4 N en 1,4-dioxano (10 mL, 40 mmol) a (*R*)-4-bencil-2-(isopropoximetil)-1-metilpiperazina (750 mg, 2,86 mmol) y la reacción se agitó a RT durante la noche. La mezcla se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en MeOH (20 mL), se añadió $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (20 %, 225 mg) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche en H_2 (1,2 MPa). La mezcla se filtró y el filtrado se concentró a presión reducida para proporcionar (*R*)-2-(isopropoximetil)-1-metilpiperazina (430 mg, 2,50 mmol) como un aceite marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,08 min, m/z 173,4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 231: (*R*)-8-(3-(isopropoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



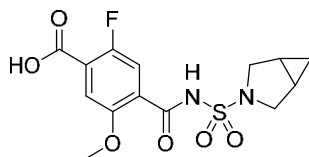
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-3-(isopropoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 230, 430 mg, 2,50 mmol) e (Intermedio 2, 850 mg, 1,78 mmol). Rendimiento: 288 mg, 0,75 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método C) Tr = 0,76 min, m/z 386,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Intermedio 232: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-5-metoxibenzoico



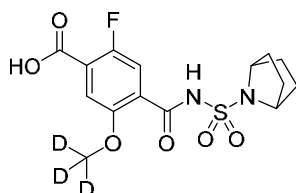
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 212) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 300 mg, 0,81 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,72 min, m/z 371,2 ($\text{M}-\text{H}$)⁻ (ES^-).

Intermedio 233: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-5-metoxibenzoico



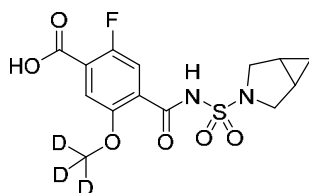
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 212) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 290 mg, 0,81 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,55 min, m/z 357,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 234: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzoico

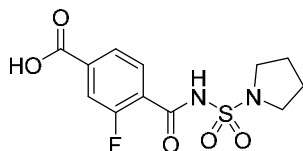


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)benzoato de metilo (Intermedio 214) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 280 mg, 0,75 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,61 min, m/z 375,6 (M+H)⁺ (ES⁺).

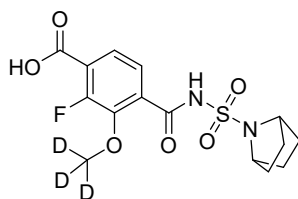
Intermedio 235: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-5-(metoxi-d₃)benzoico



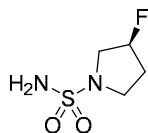
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)benzoato de metilo (Intermedio 214) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 285 mg, 0,79 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,51 min, m/z 361,6 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 236: 3-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

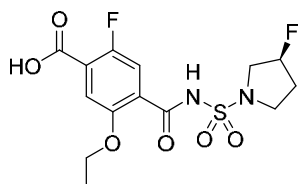
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 36 (Pasos 3 a 5) a partir de ácido 4-bromo-2-fluorobenzoico (542 mg, 2,49 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 1-metilciclopropano-1-sulfonamida. Rendimiento: 205 mg, 0,65 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,32 min, m/z 317,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 237: ácido 4-(((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)carbamoil)-2-fluoro-3-(metoxi-d₃)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 204 a partir de ácido 4-bromo-2,3-difluorobenzoico (0,5 g, 2,13 mmol) y metanol-d₃ (383 mg, 10,6 mmol) excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148) en lugar de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida. Rendimiento: 250 mg, 0,67 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,39 min, m/z 374,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

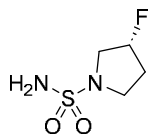
Intermedio 238: (S)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (S)-3-fluoropirrolidina (1,0 g, 8,0 mmol), diamida sulfúrica (918 mg, 9,6 mmol). Rendimiento: 608 mg, 3,6 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,78 (s, 2H), 5,35-5,19 (m, 1H), 3,37-3,30 (m, 1H), 3,26-3,12 (m, 3H), 2,12-1,91 (m, 2H).

Intermedio 239: ácido (S)-5-etoxi-2-fluoro-4-(((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico

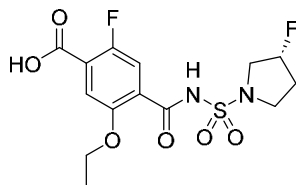
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con *S*-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 238) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 244 mg, 0,65 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,53 min, m/z 377,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 240: (*R*)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



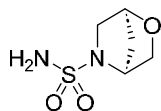
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (*R*)-3-fluoropirrolidina (2,35 g, 18,7 mmol), diamida sulfúrica (1,5 g, 15,6 mmol). Rendimiento: 1,5 g, 8,7 mmol. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,82 (br s, 2H), 5,31 (dq, *J* = 57,1, 2,2 Hz, 1H), 3,41-3,17 (m, 5H), 2,12-1,95 (m, 2H).

Intermedio 241: ácido (*R*)-5-etoxi-2-fluoro-4-(((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico



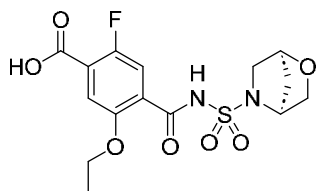
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con (*R*)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 240) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 280 mg, 0,74 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,54 min, m/z 377,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 242: (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-sulfonamida



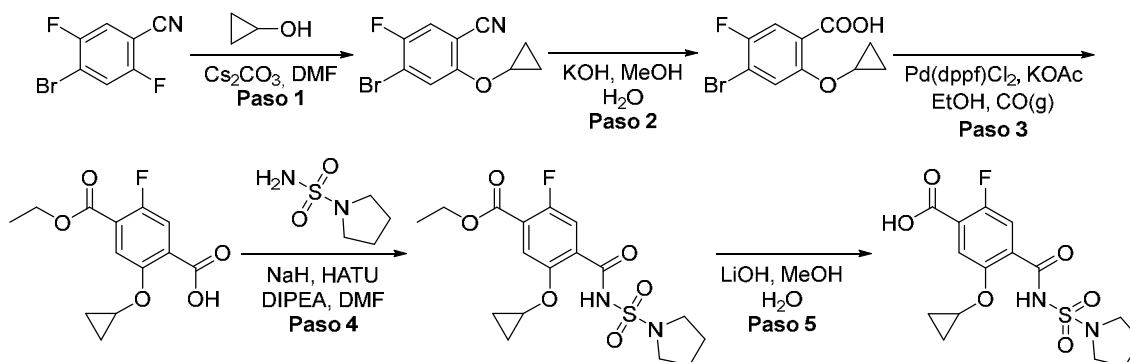
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (1,0 g, 7,4 mmol), diamida sulfúrica (1,1 g, 11,1 mmol). Rendimiento: 0,9 g, 5,1 mmol. Sólido blanquecino. ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*₆) δ 6,85 (s, 2H), 4,55 (s, 1H), 4,18 (d, *J* = 18,8 Hz, 1H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,63-3,57 (m, 1H), 3,24-3,16 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 1H), 1,86 (dd, *J* = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 1,70-1,67 (m, 1H).

Intermedio 243: ácido 4-(((1*S*,4*S*)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)carbamoil)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-sulfonamida (Intermedio 242) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 289 mg, 0,7 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,41 min, m/z 387,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 244: ácido 5-ciclopropoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Paso 1

A una solución de 4-bromo-2,5-difluorobenzonitrilo (5,1 g, 23,5 mmol) en DMF (100 mL) se le añadió Cs₂CO₃ (23,0 g, 70,5 mmol) y ciclopropanol (1,64 g, 28,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante la noche, luego se enfrió hasta RT, se vertió en agua (300 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3x300 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x50 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-bromo-2-ciclopropoxi-5-fluorobenzonitrilo (4,07 g, 15,9 mmol) como un aceite amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 7,97 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,82 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H), 4,14-4,11 (m, 1H), 0,90-0,85 (m, 2H), 0,78-0,74 (m, 2H).

Paso 2

A una solución de 4-bromo-2-ciclopropoxi-5-fluorobenzonitrilo (4,07 g, 15,9 mmol) en MeOH/agua (32 mL/8 mL) se le añadió KOH (3,58 g, 63,8 mmol), luego la mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante la noche. El pH se ajustó hasta aprox. 8 con HCl aq. a 1 N y los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida. El pH se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano para proporcionar ácido 4-bromo-2-ciclopropoxi-5-fluorobenzoico (3,8 g, 13,8 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,25 min. m/z 273,0 [M-H]⁻ (ES⁻).

Paso 3

A una solución de ácido 4-bromo-2-ciclopropoxi-5-fluorobenzoico (3,8 g, 13,8 mmol) en EtOH (50 mL) se le añadió Pd(dppf)Cl₂ (2,03 g, 2,77 mmol) y acetato de potasio (4,08 g, 41,6 mmol), y la mezcla se agitó a 80 °C durante 5 horas en atmósfera de CO (1 atm). Se retiró el EtOH a 45 °C a presión reducida, se añadió Na₂CO₃ aq. (50 mL) y la mezcla de reacción se extrajo con EtOAc (3x50 mL). El pH de la capa acuosa se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄ y se filtraron. Se retiró el disolvente a presión reducida para proporcionar ácido 2-ciclopropoxi-4-(etoxicarbonil)-5-fluorobenzoico (2,4 g, 8,94 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,23 min. m/z 269,1 [M+H]⁺ (ES⁺).

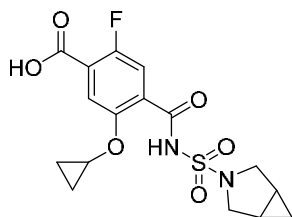
Paso 4

Una solución de ácido 2-ciclopropoxi-4-(etoxicarbonil)-5-fluorobenzoico (600 mg, 2,24 mmol), HATU (1,02 g, 2,69 mmol) y DIPEA (1,16 g, 9 mmol) en DMF (10 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió pirrolidin-1-sulfonamida (672 mg, 4,48 mmol) y NaH (60 % en aceite mineral, 358 mg, 9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se vertió en NH₄Cl aq. sat. (30 mL), luego el pH se ajustó hasta aprox. 4 con HCl aq. a 1 N y se extrajo con acetato de etilo (3x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (3x20 mL), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-25 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-ciclopropoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de etilo (500 mg, 1,25 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,44 min. m/z 401,0 [M+H]⁺ (ES⁺).

Paso 5

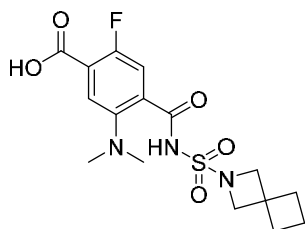
A una solución de 5-ciclopropoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoato de etilo (500 mg, 1,25 mmol) en MeOH (12 mL) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (205 mg, 5,00 mmol) en agua (3 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche y el pH se ajustó hasta aprox. 8 con HCl aq. a 1 N. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el pH se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano para proporcionar ácido 5-ciclopropoxi-2-fluoro-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico (370 mg, 0,99 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 0,70 min. m/z 370,6 [M-H]⁻ (ES⁻). Paso 1

Intermedio 245: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)carbamoil)-5-ciclopropoxi-2-fluorobenzoico



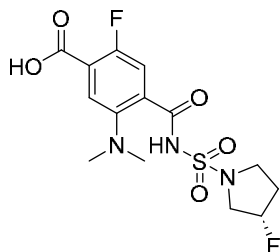
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 245 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 93 mg, 0,24 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,45 min, m/z 384,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 246: ácido 4-(((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



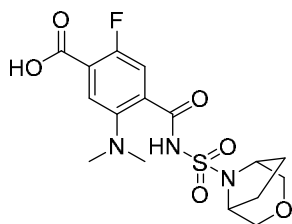
Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 2-azaespiro[3.3]heptano-2-sulfonamida (Intermedio 186) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 93 mg, 0,24 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,45 min, m/z 384,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 247: ácido (S)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico



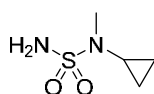
Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con (S)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 238) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 40 mg, 0,11 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,24 min, m/z 376,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 248: ácido 4-(((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonyl)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



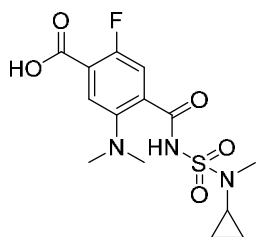
Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-sulfonamida (Intermedio 188) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 42 mg, 0,11 mmol. Blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,23 min, m/z 400,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 249: *N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamida



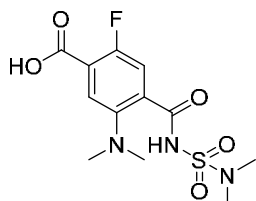
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de *N*-metilciclopropanamina (1,5 g, 13,9 mmol), diamida sulfúrica (1,6 g, 16,7 mmol). Rendimiento: 0,8 g, 5,3 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,16 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 2,98 (s, 3H), 0,97-0,95 (m, 4H).

Intermedio 250: ácido 4-((*N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamoil)carbamoyl)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134 excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con *N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamida (Intermedio 249) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 36 mg, 0,10 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,39 min, m/z 358,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

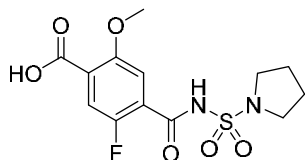
Intermedio 251: ácido 5-(dimetilamino)-4-((*N,N*-dimetilsulfamoil)carbamoyl)-2-fluorobenzoico



Preparado mediante un método análogo al del procedimiento específico del Intermedio 134

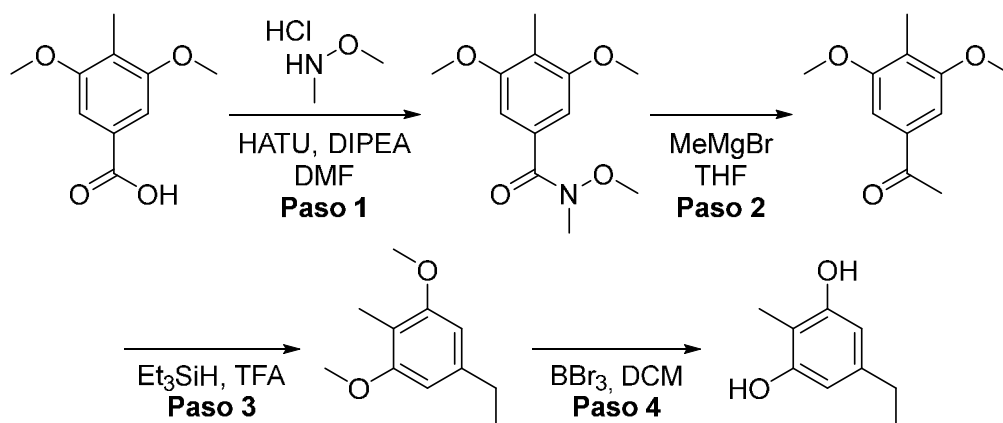
excepto que el Paso 2 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 280 mg, 0,84 mmol. Sólido amarillo. LCMS (Sistema 1, Método A) Tr = 0,46 min, m/z 332,0 $[M-H]^-$ (ES^-).

Intermedio 252: ácido 5-fluoro-2-metoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 40 a partir de 4-bromo-5-fluoro-2-metoxibenzoato de metilo (Intermedio 212, 2,0 g, 7,64 mmol). Rendimiento: 500 mg, 1,44 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,35 min, m/z 345,0 $[M-H]^-$ (ES^-).

Intermedio 253: 5-etil-2-metilbenceno-1,3-diol



Paso 1

A una solución de ácido 3,5-dimetoxi-4-metilbenzoico (4 g, 20,4 mmol) en DMF (60 mL) se le añadió HATU (8,53 g, 22,4 mmol), DIPEA (10,5 g, 81,6 mmol) y clorhidrato de *N,O*-dimetilhidroxilamina (3,96 g, 40,8 mmol) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Se añadió agua (180 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (2x150 mL), las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera dos veces, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-2 %/éter de petróleo) para proporcionar *N*,3,5-trimetoxi-*N*,4-dimetilbenzamida (4 g, 18,2 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,70 min. m/z 239,9 $[M+H]^+$ (ES^+).

Paso 2

A una solución de *N*,3,5-trimetoxi-*N*,4-dimetilbenzamida (4 g, 16,7 mmol) en THF (160 mL) se le añadió bromuro de metilmagnesio (3 N en THF, 16,7 mL) a 0 °C, luego la mezcla se agitó a 0 °C

durante 2 h en atmósfera de N₂. Se añadió lentamente NH₄Cl aq. sat. (160 mL) y la mezcla se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-5 %/éter de petróleo) para proporcionar 1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)etanona (3,2 g, 16,5 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,84 min. m/z 194,9 [M+H]⁺ (ES⁺).

Paso 3

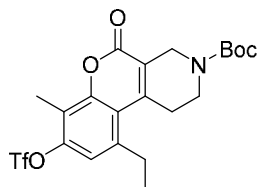
A una solución de 1-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)etanona (3,2 g, 16,5 mmol) en TFA (50 mL) se le añadió trietilsilano (5,8 g, 49,4 mmol) por goteo a 0 °C. Se permitió que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y esta se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La mezcla se vertió en agua helada (200 mL) lentamente y se extrajo con DCM (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-5 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-etil-1,3-dimetoxi-2-metilbenceno (2,25 g, 12,5 mmol) como un sólido amarillo pálido.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,45 (s, 2H), 3,75 (s, 6H), 2,57-2,55 (m, 2H), 1,94 (s, 3H), 1,18 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H).

Paso 4

A una solución de 5-etil-1,3-dimetoxi-2-metilbenceno (2,25 g, 12,5 mmol) en diclorometano (60 mL) se le añadió BBr₃ (1 N en DCM, 62,4 mL) por goteo a 0 °C. Se permitió que la mezcla se calentara hasta temperatura ambiente y esta se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se vertió en agua helada (150 mL) lentamente y se extrajo con DCM (3x150 mL); las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-40 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-etil-2-metilbenceno-1,3-diol (1,5 g, 9,86 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,46 min. m/z 151,4 [M-H]⁻ (ES⁻).

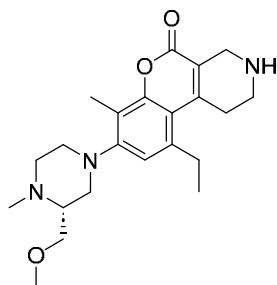
Intermedio 254: 10-etil-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 2 a partir de 5-etil-2-metilbenceno-1,3-diol (Intermedio 253, 1,46 g, 9,61 mmol). Rendimiento: 530 mg, 1,08 mmol. Sólido amarillo

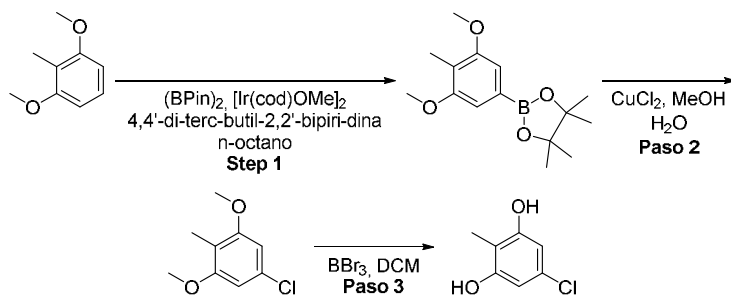
pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,61 min, m/z 436,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 255: (R)-10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 235 mg, 1,63 mmol) y 10-etil-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *tert*-butilo (Intermedio 254, 530 mg, 1,08 mmol). Rendimiento: 210 mg, 0,54 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,56 min, m/z 386,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 256: 5-cloro-2-metilbenceno-1,3-diol



Paso 1

Una solución de dímero de (1,5-ciclooctadieno)(metoxi)iridio(I) ([Ir(cod)OMe]₂, 185 mg, 0,28 mmol), 4,4'-di-*tert*-butil-2,2'-bipiridina (148 mg, 0,55 mmol) y 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (BPin)₂, 10,0 g, 39,5 mmol) en *n*-octano (395 mL) se agitó a RT durante 15 min, luego se añadió 1,3-dimetoxi-2-metilbenceno (6,0 g, 39,47 mmol) y la mezcla se agitó a 125 °C durante 3 días en atmósfera de N₂. La mezcla se enfrió hasta RT y se repartió entre agua (300 mL) y EtOAc (300 mLx3). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (*n*-hexano) para proporcionar 2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,0 g, 14,39 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,18 min, m/z 279,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 2

Una mezcla de 2-(3,5-dimetoxi-4-metilfenil)-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano (4,0 g,

14,39 mmol) y cloruro de cobre(II) (5,8 g, 43,2 mmol) en MeOH (80 mL) y agua (80 mL) se agitó a 80 °C durante 5 h en atmósfera de aire. Se retiró el MeOH a presión reducida, y la mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (3x80 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-5 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-1,3-dimetoxi-2-metilbenceno (2,0 g, 10,8 mmol) como un sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 6,69 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 1,95 (s, 3H).

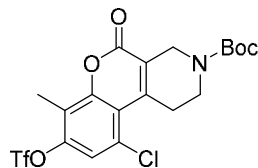
Paso 3

Se añadió por goteo una solución de tribromuro de boro a 1 N en DCM (54 mL) a una solución de 5-cloro-1,3-dimetoxi-2-metilbenceno en DCM (100 mL) a 0 °C. Se permitió que la solución alcanzara la RT y esta se agitó a esta temperatura durante la noche. La mezcla se vertió lentamente en agua helada (200 mL) y se extrajo con EtOAc (3x200 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-50 %/éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-2-metilbenceno-1,3-diol (1,6 g, 10,1 mmol) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,45 min, m/z 157,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Procedimiento alternativo:

A una solución de 1,3-dibromo-5-cloro-2-metilbenceno (40,0 g, 141,8 mmol) en dioxano (700 mL) y agua (700 mL) se le añadió NaOH (56,7 g, 1418 mmol), Pd₂(dba)₃ (3,25 g, 3,55 mmol) y t-BuXPhos (3,01 g, 7,09 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con DCM (3 x 700 mL), el pH de la capa acuosa se ajustó hasta 5 con HCl a 1 N y se extrajo con EtOAc (3 x 700 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a 35 °C a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/ éter de petróleo) para proporcionar 5-cloro-2-metilbenceno-1,3-diol (20,0 g, rendimiento del 89 %) como un sólido blanco.

Intermedio 257: 10-cloro-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-1,5-dihidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3(4H)-carboxilato de *terc*-butilo



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 2 a partir de 5-cloro-2-metilbenceno-1,3-diol (Intermedio 256, 1,0 g, 10,13 mmol). Rendimiento: 2,0 g, 4,0 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,29 min, m/z 497,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Método específico:

Paso 1

Una solución de 5-cloro-2-metilbenceno-1,3-diol (16,0 g, 101,3 mmol) y 4-oxopiperidin-3-carboxilato de etilo clorhidrato (17,3 g, 101,3 mmol) en ácido sulfúrico (64 %, 200 mL) se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se añadió agua helada (500 mL) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El precipitado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano, se secó a presión reducida para proporcionar 10-cloro-8-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-5(2H)-ona (16,0 g, rendimiento del 60 %) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,213 min, m/z 266,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

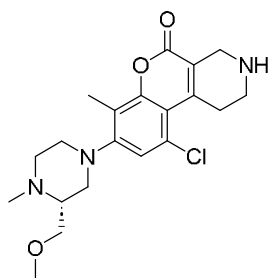
Paso 2

A una suspensión de 10-cloro-8-hidroxi-7-metil-3,4-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-5(2H)-ona (16,0 g, 60,4 mmol) en THF (500 mL) se le añadió NaHCO₃ sat. aq. (500 mL) y dicarbonato de di-terc-butilo (14,5 g, 66,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 500 mL), la fase orgánica se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a 35 °C a presión reducida para proporcionar el producto en bruto que se secó a presión reducida para proporcionar 10-cloro-8-hidroxi-7-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (18,0 g, rendimiento del 82 %) como un sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,85 min, m/z 310,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

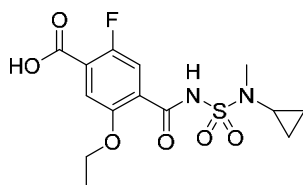
A una suspensión de 10-cloro-8-hidroxi-7-metil-5-oxo-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (18,0 g, 49,3 mmol) en diclorometano (500 mL) se le añadió piridina (15,6 g, 197,2 mmol), la mezcla se enfrió hasta 0 °C y luego se añadió por goteo Tf₂O (27,8 g, 98,6 mmol) a 0 °C. Se permitió que la solución se calentara hasta temperatura ambiente y esta se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió agua (500 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con CuSO₄ aq. (3 x 500 mL), se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a 35 °C a presión reducida para proporcionar el producto en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 10-cloro-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (20,0 g, rendimiento del 55 %) como un sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 2,29 min. m/z 442,0 (M-56+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 258: (R)-10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona



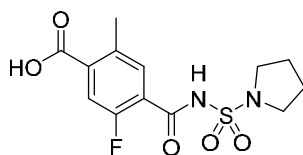
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (*R*)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 871 mg, 6,0 mmol) y 10-cloro-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-1,5-dihidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3(4*H*)-carboxilato de *terc*-butilo (Intermedio 257, 2,0 g, 4,0 mmol). Rendimiento: 500 mg, 1,28 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,58 min, *m/z* 392,2 (*M*+*H*)⁺ (*ES*⁺).

Intermedio 259: ácido 4-((*N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamoil)carbamoil)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



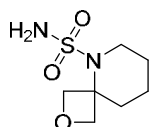
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con *N*-ciclopropil-*N*-metilsulfamida (Intermedio 249) en lugar de *N,N*-díciclopropilsulfamida. Rendimiento: 123 mg, 0,34 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,24 min, *m/z* 376,0 (*M*-*H*)⁻ (*ES*⁻).

Intermedio 260: ácido 5-fluoro-2-metil-4-((pirrolidin-1-ilsulfonyl)carbamoil)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 10 (solo Paso 3 a Paso 5) a partir de ácido 4-bromo-2-fluoro-5-metilbenzoico (1,0 g, 4,29 mmol). Rendimiento: 179 mg, 0,54 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 3, Método J) Tr = 1,50 min, *m/z* 329,2 (*M*-*H*)⁻ (*ES*⁻)

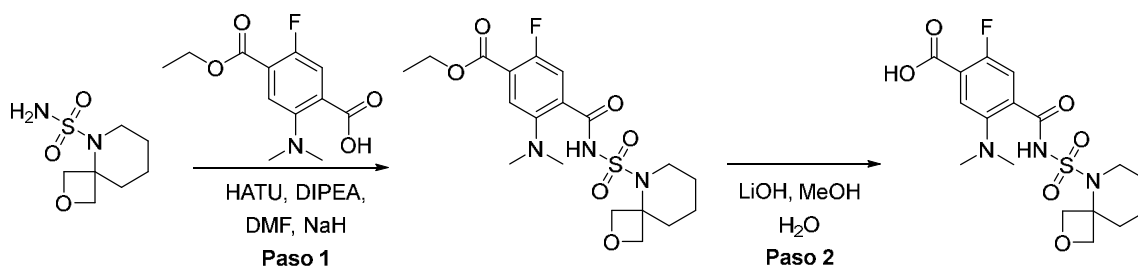
Intermedio 261: 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de hemioxalato de 2-oxa-

5-azaespiro[3.5]nonano (2,0 g, 5,81 mmol), diamida sulfúrica (0,84 g, 8,72 mmol). Rendimiento: 0,8 g, 3,88 mmol. Sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,94 (s, 2H), 4,79 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 4,18 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 3,10-3,06 (m, 2H), 1,98-1,95 (m, 2H), 1,69-1,66 (m, 2H), 1,52-1,49 (m, 2H).

Intermedio 262: ácido 4-(((2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il)sulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



Paso 1

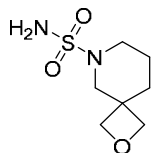
Una solución de ácido 2-(dimetilamino)-4-(etoxicarbonil)-5-fluorobenzoico (400 mg, 1,57 mmol), HATU (715 mg, 1,88 mmol), DIPEA (810 mg, 6,28 mmol) en DMF (15 mL) se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se añadió 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida (647 mg, 3,14 mmol) y NaH (60 %, 251 mg, 6,28 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. El pH de la mezcla se ajustó hasta 4 con HCl aq. a 1 N y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 15 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a 35 °C a presión reducida para proporcionar los materiales en bruto, que se purificaron mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-25 %/éter de petróleo) para proporcionar 4-(((2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-ilsulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoato de etilo (200 mg, 0,45 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,47 min, m/z 444,0 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES⁺).

Paso 2

A una solución de 4-(((2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-ilsulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoato de etilo (200 mg, 0,45 mmol) en THF (5 mL) y MeOH (2 mL) se le añadió una solución de LiOH·H₂O (76 mg, 1,80 mmol) en agua (1 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. El pH de la mezcla se ajustó hasta 8 con HCl aq. a 1 N, se retiró MeOH y THF a 35 °C a presión reducida, y el pH de la mezcla se ajustó hasta 3 con HCl aq. a 1 N. El precipitado formado se recolectó mediante filtración, se lavó con agua y luego hexano y se secó a 35 °C a presión reducida para proporcionar ácido 4-(((2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-ilsulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico (150 mg, 0,36 mmol) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,08 min, m/z 414,0 (M-

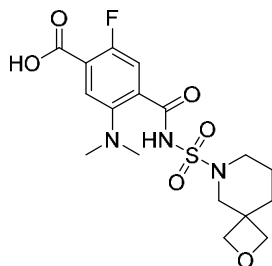
H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 263: 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano-6-sulfonamida



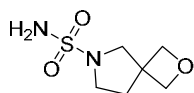
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano (1 g, 7,87 mmol), diamida sulfúrica (1,13 g, 11,8 mmol). Rendimiento: 1,3 g, 6,31 mmol. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,79 (s, 2H), 4,27 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,12 (s, 2H), 2,86 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H), 1,69 (t, *J* = 6,0 Hz, 2H), 1,52-1,47 (m, 2H).

Intermedio 264: ácido 4-(((2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)sulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



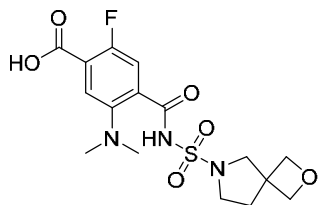
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonano-6-sulfonamida (Intermedio 263, 400 mg, 1,57 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 330 mg, 0,80 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,98 min, *m/z* 414,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 265: 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano-6-sulfonamida

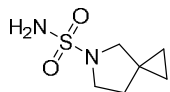


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 2-oxa-6-azaespiro[3.4]octano (1 g, 8,85 mmol), diamida sulfúrica (1 g, 10,6 mmol). Rendimiento: 1,2 g, 6,25 mmol. Sólido amarillo. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6,75 (s, 2H), 5,54 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 4,44 (d, *J* = 6,0 Hz, 2H), 3,34 (s, 2H), 3,10 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H), 2,11 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H).

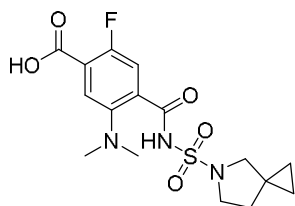
Intermedio 266: ácido 4-(((2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)sulfonil)carbamoil)-5-

(dimetilamino)-2-fluorobenzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 2-oxa-6-azaspiro[3.4]octano-6-sulfonamida (Intermedio 265, 602 mg, 3,14 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,79 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,52 min, m/z 401,7 (M+H)⁺ (ES⁺).

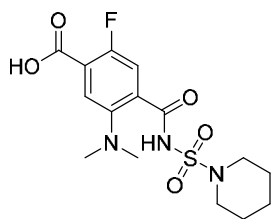
Intermedio 267: 5-azaespiro[2.4]heptano-5-sulfonamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de 5-azaespiro[2.4]heptano (1 g, 7,52 mmol), diamida sulfúrica (1.08 g, 11,3 mmol). Rendimiento: 0,7 g, 3,98 mmol. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,72 (s, 2H), 3,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 3,01 (s, 2H), 1,76 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 0,61-0,52 (m, 4H).

Intermedio 268: ácido 4-((5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilsulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico

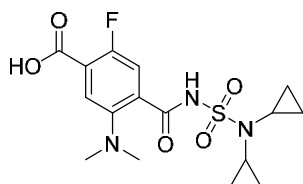
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 5-azaespiro[2.4]heptano-5-sulfonamida (Intermedio 267, 691 mg, 3,93 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 300 mg, 0,79 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,52 min, m/z 401,7 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 269: ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-((piperidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico



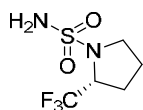
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con piperidin-1-sulfonamida (385 mg, 2,35 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 360 mg, 0,97 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,13 min, m/z 372,2 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 270: ácido 4-((N,N-diciclopropilsulfamoil)carbamoi)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



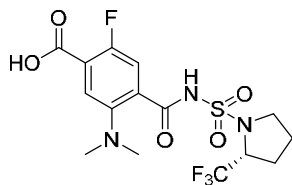
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con *N,N*-diciclopropilsulfamida (Intermedio 180, 963 mg, 5,47 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 500 mg, 1,30 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,75 min, m/z 414,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 271: (R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamida



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (R)-2-(trifluorometil)pirrolidina (1,0 g, 5,75 mmol), diamida sulfúrica (732 mg, 7,47 mmol). Rendimiento: 0,7 g, 3,21 mmol. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7,03 (s, 2H), 4,31-4,26 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 1H), 3,24-3,19 (m, 1H), 2,07-1,84 (m, 4H).

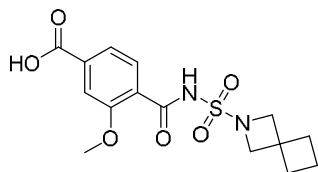
Intermedio 272: ácido (R)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoi)benzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a

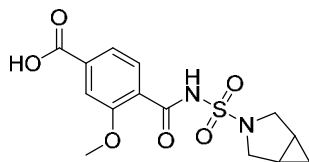
cabo con (R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 271, 513 mg, 2,35 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 350 mg, 0,78 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,72 min, m/z 456,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 273: ácido 4-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilsulfonil)carbamoil)-3-metoxibenzoico



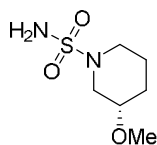
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 2-azaespiro[3.3]heptano-2-sulfonamida (Intermedio 186, 473 mg, 2,69 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 280 mg, 0,79 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,83 min, m/z 353,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 274: ácido 4-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilsulfonil)carbamoil)-3-metoxibenzoico



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168, 473 mg, 2,69 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 280 mg, 0,88 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,61 min, m/z 339,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

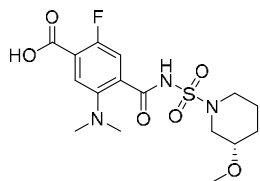
Intermedio 275: (S)-3-metoxipiperidin-1-sulfonamida



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (S)-3-metoxipiperidina (1 g, 6,59 mmol), diamida sulfúrica (824 mg, 8,57 mmol) Rendimiento: 0,7 g, 3,60 mmol. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,74 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,77-1,71 (m,

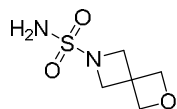
1H), 1,49-1,42 (m, 1H), 1,30-1,24 (m, 1H).

Intermedio 276: ácido (S)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico



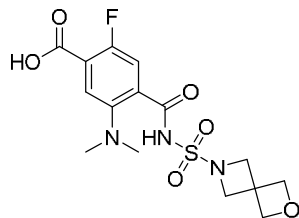
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (S)-3-metoxipiperidin-1-sulfonamida (Intermedio 275, 457 mg, 2,35 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,79 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,94 min, m/z 402,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 277: 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-sulfonamida



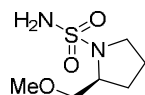
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de hemioxalato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano (5,0 g, 17,4 mmol), diamida sulfúrica (4,2 g, 43,4 mmol). Rendimiento: 0,7 g, 4 mmol. Sólido amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,89 (s, 2H), 4,63 (s, 4H), 3,86 (s, 4H).

Intermedio 278: ácido 4-(((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)sulfonyl)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



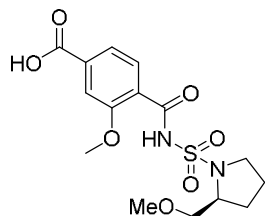
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano-6-sulfonamida (Intermedio 277, 419 mg, 2,35 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 300 mg, 0,77 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,31 min, m/z 387,8 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 279: (S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida



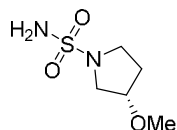
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (S)-2-(metoximetil)piperidina (2,0 g, 17,39 mmol) y diamida sulfúrica (2,04 g, 20,87 mmol). Rendimiento: 2,0 g, 10,3 mmol. Sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6,75 (s, 2H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,19-3,09 (m, 3H), 1,81-1,75 (m, 4H).

Intermedio 280: (S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida



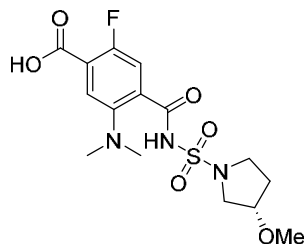
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de 4-bromo-2-metoxibenzoato de metilo excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con (S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 279, 520 mg, 2,68 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,86 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,87 min, m/z 371,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 281: (S)-3-metoxipirrolidin-1-sulfonamida

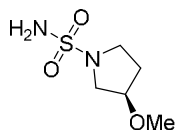


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (S)-3-metoxipirrolidina (2 g, 14,60 mmol), diamida sulfúrica (2,10 g, 21,90 mmol). Rendimiento: 1,2 g, 6,67 mmol. Sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 6,73 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 2H).

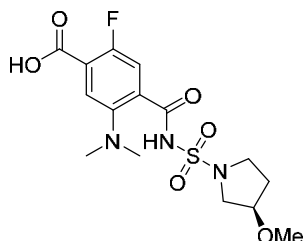
Intermedio 282: ácido (S)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico



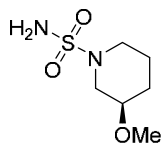
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (S)-3-metoxipirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 281, 425 mg, 2,36 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 310 mg, 0,80 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,74 min, m/z 388,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 283: (R)-3-metoxipirrolidin-1-sulfonamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (R)-3-metoxipirrolidina (2 g, 14,60 mmol), diamida sulfúrica (2,10 g, 21,90 mmol). Rendimiento: 1,8 g, 10,0 mmol. Sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 6,73 (s, 2H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,26-3,21 (m, 4H), 3,15-3,07 (m, 3H), 1,94-1,86 (m, 2H)

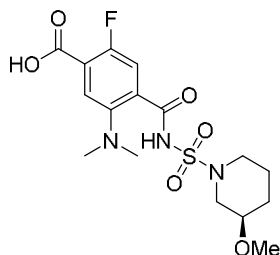
Intermedio 284: ácido (R)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (R)-3-metoxipirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 283, 425 mg, 2,36 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 325 mg, 0,83 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,86 min, m/z 387,8 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 285: (R)-3-metoxipiperidin-1-sulfonamida

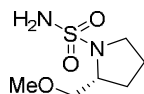
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (R)-3-metoxipiperidina (1 g, 6,67 mmol), diamida sulfúrica (1,28 g, 13,3 mmol). Rendimiento: 800 mg, 4,11 mmol. Sólido blanco. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 6,74 (s, 2H), 3,35-3,28 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,14-3,09 (m, 1H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,59-2,54 (m, 1H), 1,86-1,82 (m, 1H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,31-1,22 (m, 1H).

Intermedio 286: ácido (R)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico



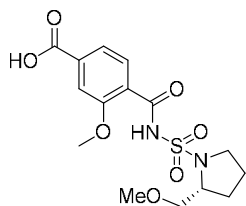
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (R)-3-metoxipiperidin-1-sulfonamida (Intermedio 285, 457 mg, 2,36 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 320 mg, 0,72 mmol. Aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,01 min, m/z 402,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 287: (R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida

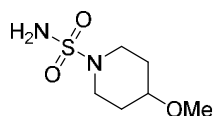


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de (R)-2-(metoximetil)pirrolidina (1 g, 8,68 mmol), diamida sulfúrica (0,97 g, 10 mmol). Rendimiento: 670 mg, 3,45 mmol. Sólido blanco. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D6) δ 6,77 (s, 2H), 3,70 (s, 1H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,13 (m, 3H), 1,87-1,78 (m, 4H)

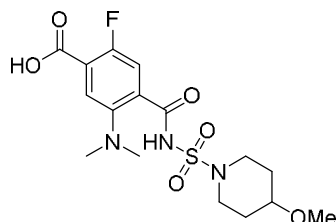
Intermedio 288: (R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida



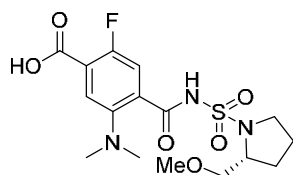
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 287, 400 mg, 1 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 340 mg, 0,92 mmol. Sólido blanquecino. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,69 min, m/z 371,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 289: 4-metoxipiperidin-1-sulfonamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 4-metoxipiperidina (2 g, 17,4 mmol), diamida sulfúrica (2 g, 20,9 mmol). Rendimiento: 2 g, 3,45 mmol. Sólido amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 6,71 (s, 2H), 3,31-3,27 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,18-3,12 (m, 2H), 3,82-3,77 (m, 2H), 1,87-1,81 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H).

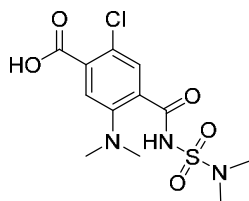
Intermedio 290: ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((4-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 4-metoxipiperidin-1-sulfonamida (Intermedio 289, 609 mg, 3,14 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 300 mg, 0,70 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,50 min, m/z 431,8 (M+H) $^+$ (ES $^+$).

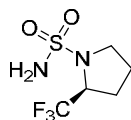
Intermedio 291: ácido (R)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 287, 456 mg, 2,35 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 300 mg, 0,75 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,06 min, m/z 402,0 (M-H) $^-$ (ES $^-$).

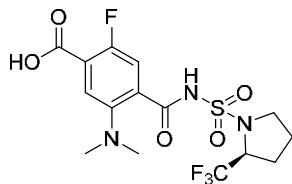
Intermedio 292: ácido 2-cloro-5-(dimetilamino)-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)

benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 111 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con *N,N*-dimetilsulfamida (367 mg, 2,96 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 250 mg, 0,72 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,35 min, *m/z* 348,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

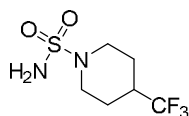
Intermedio 293: (S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamida

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de (S)-2-(trifluorometil)pirrolidina (0,8 g, 5,75 mmol), diamida sulfúrica (0,66 g, 6,9 mmol). Rendimiento: 640 mg, 2,93 mmol. Sólido blanquecino. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 7,06 (s, 2H), 4,37-4,28 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 1H), 3,28-3,22 (m, 1H), 2,11-1,85 (m, 4H).

Intermedio 294: ácido (S)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)carbamoil)benzoico

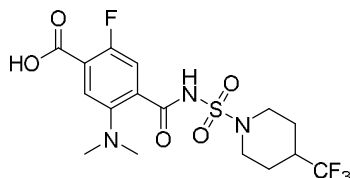
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 293, 577 mg, 2,65 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 360 mg, 0,79 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,58 min, *m/z* 456,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 295: 4-(trifluorometil)piperidin-1-sulfonamida



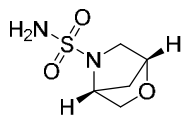
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de 4-(trifluorometil)piperidina (2 g, 13,1 mmol), diamida sulfúrica (1,51 g, 15,1 mmol). Rendimiento: 1,91 g, 8,22 mmol. Sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6,85 (s, 2H), 3,60 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 3,24-3,41 (1H), 2,60 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 2,48 (s, 1H), 1,93 (d, J = 11,4 Hz, 2H), 1,57-1,47 (m, 2H).

Intermedio 296: ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)sulfonil)carbamoil)benzoico



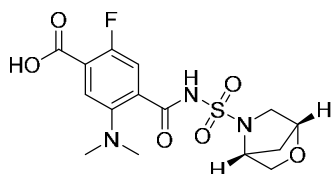
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 4-(trifluorometil)piperidin-1-sulfonamida (Intermedio 295, 1,27 g, 5,49 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 1,91 g, 8,22 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,26 min, m/z 440,0 (M-H^-) (ES^-).

Intermedio 297: (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-sulfonamida



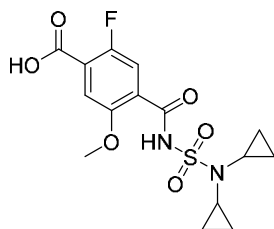
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano (2,95 g, 21,7 mmol), diamida sulfúrica (1,9 g, 19,8 mmol). Rendimiento: 2,68 g, 15 mmol. Sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- D_6) δ 6,88 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,87 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 3,63 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 3,22-3,09 (m, 2H), 1,89 (dd, J = 10,1, 2,3 Hz, 1H), 1,72 (dt, J = 10,1, 1,1 Hz, 1H).

Intermedio 298: ácido 4-((((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)carbamoil)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



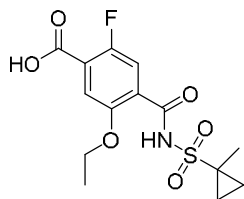
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-sulfonamida (Intermedio 297, 698 mg, 3,92 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 330 mg, 0,86 mmol. Sólido amarillo claro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,43 min, m/z 386,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 299: ácido 4-((N,N-diciclopropilsulfamoil)carbamoi)-2-fluoro-5-metoxibenzoico



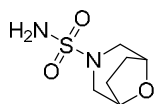
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con N,N-diciclopropilsulfamida (Intermedio 180, 704 mg, 4 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 200 mg, 0,53 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,91 min, m/z 371,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 300: ácido 5-etoxi-2-fluoro-4-(((1-metilciclopropil)sulfonil)carbamoi)benzoico



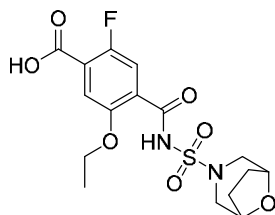
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con metilciclopropano-1-sulfonamida (540 mg, 4 mmol) en lugar de N,N-diciclopropilsulfamida. Rendimiento: 210 mg, 0,61 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,48 min, m/z 346,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 301: 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-sulfonamida



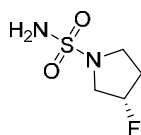
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano (2,0 g, 13,5 mmol), diamida sulfúrica (1,95 g, 20,3 mmol). Rendimiento: 1,5 g, 7,81 mmol. Sólido blanquecino. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6,75 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 3,04-3,01 (m, 2H), 2,78-2,74 (m, 2H), 1,78-1,77 (m, 4H).

Intermedio 302: ácido 4-((8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-ilsulfonil)carbamoyl)-5-etoxi-2-fluorobenzoico



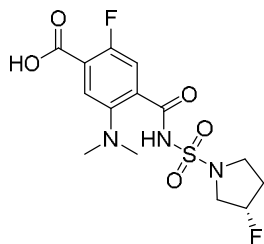
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 181 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octano-3-sulfonamida (Intermedio 301, 768 mg, 4 mmol) en lugar de *N,N*-d ciclopropilsulfamida. Rendimiento: 290 mg, 0,72 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,46 min, m/z 403,1 ($\text{M}+\text{H}^+$) (ES^+).

Intermedio 303: (S)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (S)-3-fluoro-pirrolidina (3,0 g, 24,0 mmol), diamida sulfúrica (3,45 g, 36 mmol). Rendimiento: 1,9 g, 11,2 mmol. Aceite amarillo claro. ^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 6,84 (s, 2H), 5,32 (d, J = 52,8 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H).

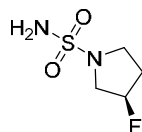
Intermedio 304: ácido (S)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)carbamoyl)benzoico.



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (S)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 303, 605 mg, 3,6 mmol) en lugar de 2-

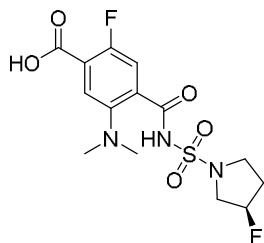
oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 270 mg, 0,89 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,75 min, m/z 376,0 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 305: (R)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida



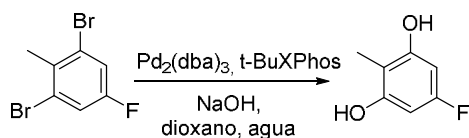
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 148 a partir de clorhidrato de (R)-3-fluoro-pirrolidina (3,0 g, 24,0 mmol), diamida sulfúrica (3,45 g, 36 mmol). Rendimiento: 2 g, 11,8 mmol. Aceite amarillo claro. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 6,84 (s, 2H), 5,32 (d, *J* = 52,8 Hz, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,30-3,17 (m, 3H), 2,12-1,98 (m, 2H).

Intermedio 306: ácido (R)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(((3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil) carbamoil)benzoico.



Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (R)-3-fluoropirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 303, 672 mg, 4 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 400 g, 1,06 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,67 min, m/z 375. (M-H)⁻ (ES⁻).

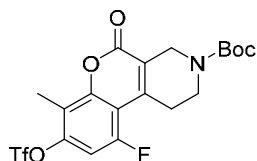
Intermedio 307: 5-fluoro-2-metilbenceno-1,3-diol



A una solución de 1,3-dibromo-5-cloro-2-metilbenceno (5 g, 18,66 mmol) en dioxano (90 mL) y agua (90 mL) se le añadió NaOH (7,46 g, 186,62 mmol), Pd₂(dba)₃ (427 mg, 0,47 mmol) y t-BuXPhos (396 mg, 0,93 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 3 h en atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se lavó con DCM (3 x 150 mL). El pH de la capa

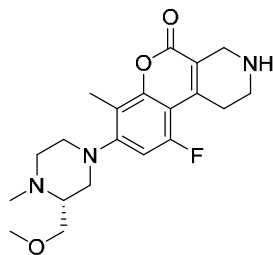
acuosa se ajustó hasta 3 con HCl a 1 N y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (3 x 200 mL). Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar el material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc al 20-80 %/ éter de petróleo) para proporcionar 5-fluoro-2-metilbenceno-1,3-diol (2,3 g, 37,5 mmol) como un sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A). Tr = 1,321 min. m/z 141,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 308: 10-fluoro-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo



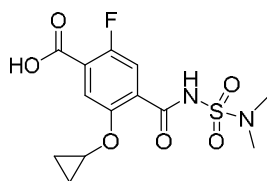
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 2 a partir de 5-fluoro-2-metilbenceno-1,3-diol (Intermedio 307, 2,3 g, 37,5 mmol) Rendimiento: 1,8 g, 3,8 mmol. Sólido amarillo pálido. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 2,43 min, m/z 475,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 309: (R)-10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-3,4-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-5(2H)-ona



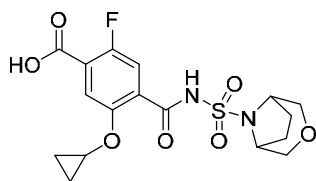
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 5 a partir de (R)-2-(metoximetil)-1-metilpiperazina (Intermedio 1, 449 mg, 3,12 mmol) y 10-fluoro-7-metil-5-oxo-8-(((trifluorometil)sulfonil)oxi)-4,5-dihidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3(2H)-carboxilato de terc-butilo (Intermedio 308, 1 g, 2,08 mmol). Rendimiento: 380 mg, 1,10 mmol. Sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,60 min, m/z 376,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 310: ácido 5-ciclopropoxi-4-((N,N-dimetilsulfamoil)carbamoil)-2-fluorobenzoico



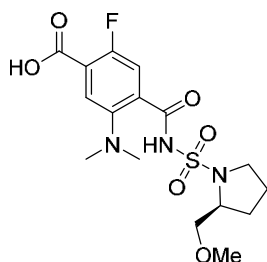
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 244 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con *N,N*-dimetil sulfamida (741 mg, 5,96 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 400 g, 1,06 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,36 min, m/z 372,9 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 311: ácido 4-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)sulfonyl)carbamoyl-5-ciclopropoxi-2-fluorobenzoico



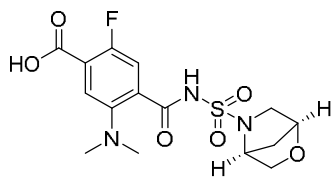
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 244 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octano-8-sulfonamida (Intermedio 188, 860 mg, 4,47 mmol) en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 0,5 g, 1,21 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,53 min, m/z 412,8 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 312: ácido 5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-[(2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il]sulfonilcarbamoyl]benzoico



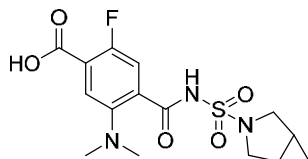
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (2S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-sulfonamida (Intermedio 279, 152 mg, 0,78 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaspiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 87,8 mg, 0,22 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,45 min, m/z 402,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 313: ácido 4-((((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-yl)sulfonyl)carbamoyl)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico



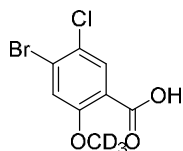
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con (1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptano-5-sulfonamida (Intermedio 242, 140 mg, 0,78 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 55,9 mg, 0,14 mmol. Aceite marrón claro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,15 min, m/z 386,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 314: ácido 4-(((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)carbamoyl)-5-(dimetilamino)-2-fluorobenzoico

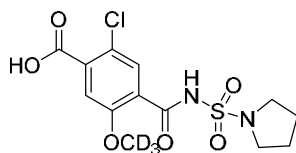


Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 262 excepto que el Paso 1 se llevó a cabo con 3-azabicyclo[3.1.0]hexano-3-sulfonamida (Intermedio 168, 127 mg, 0,78 mmol) en lugar de 2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonano-5-sulfonamida. Rendimiento: 128 mg, 0,34 mmol. Aceite marrón claro. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,47 min, m/z 370,1 (M+H)⁺ (ES⁺).

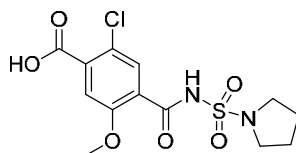
Intermedio 315: ácido 4-bromo-5-cloro-2-(metoxi-d3)benzoico



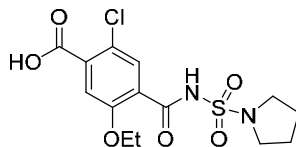
A una solución de ácido 4-bromo-5-cloro-2-hidroxibenzoico (620 mg, 2,48 mmol) en DMA (20 mL) se le añadió CD₃OD (794 mg, 24,8 mmol) y NaH (60 %, 496 mg, 12,4 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 20 min, se vertió en agua (20 mL) y se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL). Los extractos combinados de acetato de etilo se lavaron con salmuera tres veces, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron para proporcionar material en bruto, que se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 1-10 %/éter de petróleo) para proporcionar ácido 4-bromo-5-cloro-2-(metoxi-d3)benzoico (505 mg, 1,90 mmol) como un aceite amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,21 min, m/z 266,1 (M-H)⁻ (ES⁻).

Intermedio 316: ácido 2-cloro-5-(metoxi-d3)-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

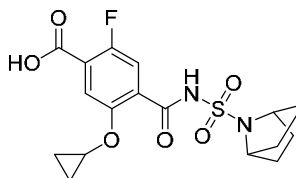
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de ácido 4-bromo-5-cloro-2-(metoxi-d3)benzoico (Intermedio 315). Rendimiento: 250 mg, 0,86 mmol. Sólido blanco. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,45 min, m/z 366,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 317: ácido 2-cloro-5-metoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de ácido 4-bromo-5-cloro-2-metoxi benzoico (620 mg, 2,48 mmol). Rendimiento: 260 mg, 0,86 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,47 min, m/z 363,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 318: ácido 2-cloro-5-etoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico

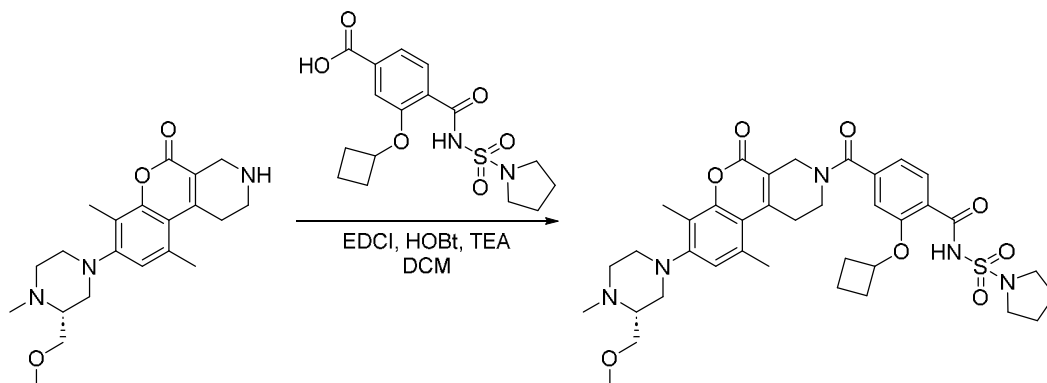
Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 213 a partir de ácido 4-bromo-5-cloro-2-metoxi benzoico (620 mg, 2,48 mmol) y etanol (1,14 mg, 24,8 mmol) en el Paso 1. Rendimiento: 270 mg, 0,72 mmol. Sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 0,59 min, m/z 377 (M+H)⁺ (ES⁺).

Intermedio 319: ácido 4-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-ilsulfonil)carbamoil)-5-ciclopropoxi-2-fluorobenzoico

Preparado mediante un método análogo al del Intermedio 244 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148, 788 mg, 4,48 mmol en lugar de pirrolidin-1-sulfonamida. Rendimiento: 0,34 g, 0,85 mmol. Sólido blanco. LCMS:

(Sistema 1, Método A) Tr = 1,024 min, m/z 399,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

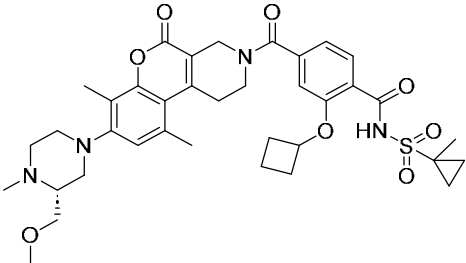
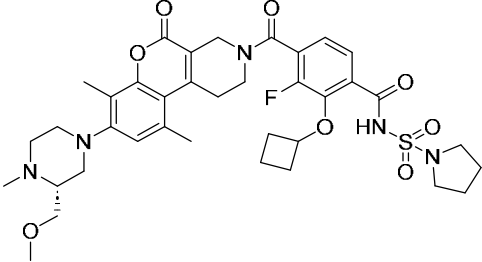
Ejemplo 1: (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida

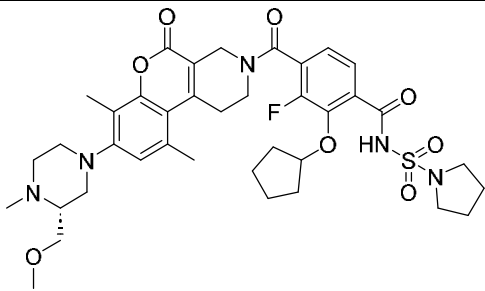
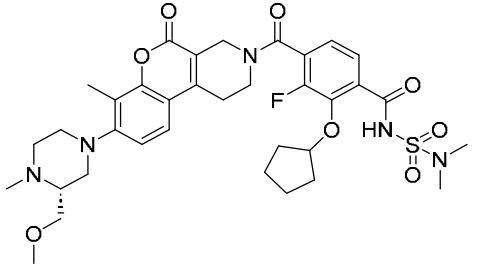
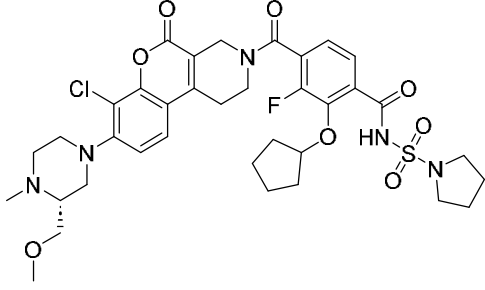


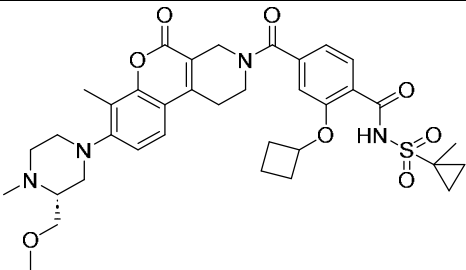
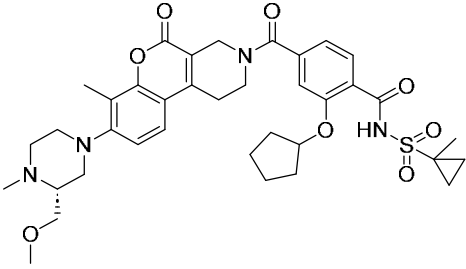
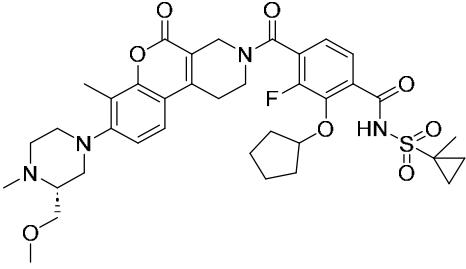
Una mezcla de (*R*)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-*c*]pirrolidin-5-ona (Intermedio 6, 3,5 g, 9,4 mmol), EDCI (2,7 g, 14,1 mmol), HOBT (1,9 g, 14,1 mmol), TEA (3,8 g, 37,5 mmol) y ácido 3-ciclobutoxi-4-((pirrolidin-1-ilsulfonil)carbamoil)benzoico (Intermedio 10, 3,8 g, 10,3 mmol) en DCM (100 mL) se agitó a RT durante la noche. Se añadió agua (10 mL) y la mezcla se extrajo con DCM (3x100 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) y mediante cromatografía en columna de fase inversa (sílice modificada con C18, ACN al 40-60 %/agua) para proporcionar (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida (3,3 g, 4,6 mmol) como un sólido blanco. HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,12 min, m/z 722,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,34 (br s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,03-6,99 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,89-4,82 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,55 (dd, J = 10,0, 4,0 Hz, 1H), 3,49-3,43 (m, 5H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,26 (br s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,43-2,40 (m, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 2,09 (br s, 2H), 1,87-1,84 (m, 5H), 1,65-1,63 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

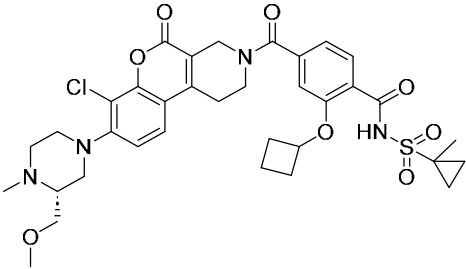
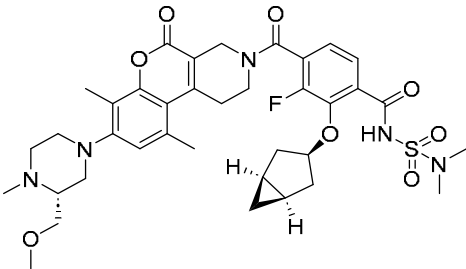
Los ejemplos que siguen se prepararon mediante un método análogo al del Ejemplo 1:

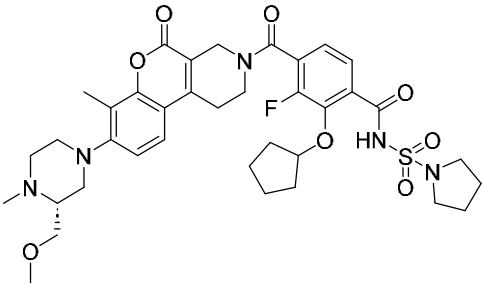
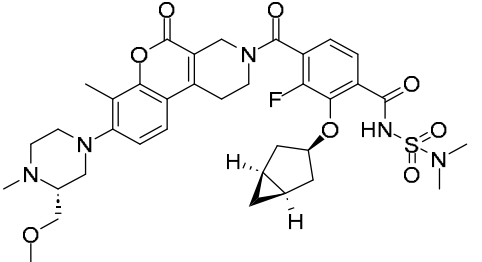
N.º de ejemplo	Nombre / Estructura / Intermedios	Datos de LCMS / ¹ H NMR

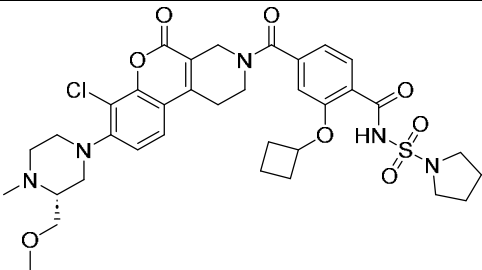
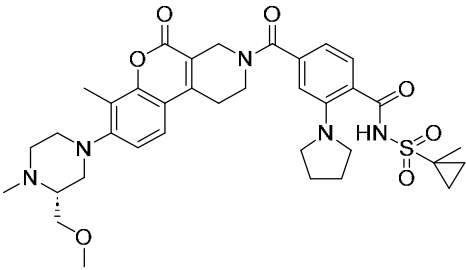
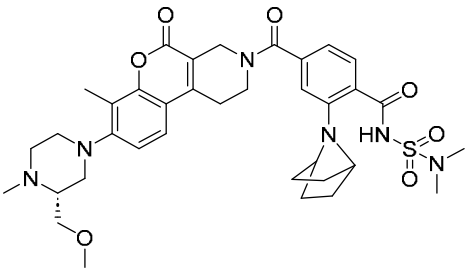
Ejemplo 2	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 11 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,07 min, m/z 707,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,53-7,51 (m, 1H), 7,13-7,08 (m, 1H), 7,02-6,99 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,86-4,81 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,34 (br s, 5H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,45 (br s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,82-1,80 (m, 1H), 1,65-1,62 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 0,96-0,94 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 3	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,86 min, m/z 740,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,58 (br s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 7H), 3,27 (br s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,49-2,46 (m, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,30-2,20 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 4	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,63 min, m/z 754,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,51 (br s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,25-7,15 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 5H), 3,27 (s, 3H),

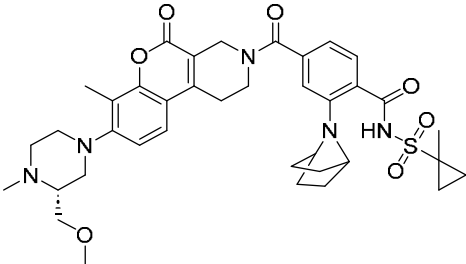
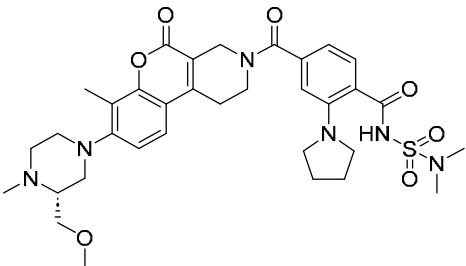
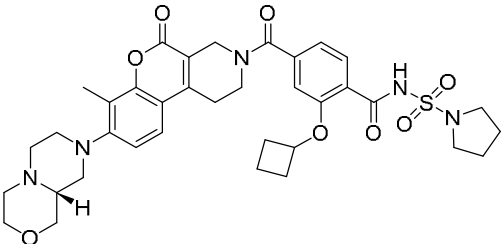
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 14 y 6	3,27-3,23 (m, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,86-1,74 (m, 10H), 1,59-1,55 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 5	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 15 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,02 min, m/z 714,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,39 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 4H), 2,84-2,83 (m, 6H), 2,71-2,67 (m, 1H), 2,62-2,56 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,84-1,72 (m, 6H), 1,57-1,55 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 6	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 14 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,44 min, m/z 760,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,57 (br s, 1H), 7,70-7,68 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 2H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,45-3,36 (m, 7H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,01-2,87 (m, 4H), 2,70 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,46-2,43 (m, 1H), 2,33 (s, 3H), 1,85-1,74 (m, 10H), 1,57-1,55 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 7	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,50 min, m/z 693,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 2H),

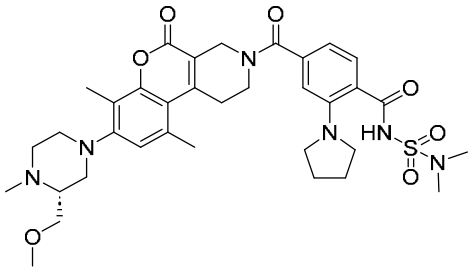
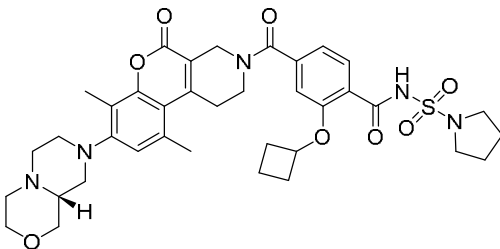
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 5 y 11	7,09-7,07 (m, 2H), 6,99-6,97 (m, 1H), 4,84-4,82 (m, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,28 (s, 1H), 3,93-3,90 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,96-2,95 (m, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 1,81-1,77 (m, 1H), 1,67-1,61 (m, 1H), 1,54 (s, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 0,97-0,94 (s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 8	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 12 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,97 min, m/z 707,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,23 (br s, 1H), 7,59-7,52 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 2H), 5,03-4,96 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,29 (s, 1H), 3,94-3,93 (m, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,97 (br s, 2H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 1H), 2,47-2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,23 (m, 3H), 1,90 (br s, 2H), 1,80-1,73 (m, 4H), 1,59-1,58 (m, 2H), 1,51 (s, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 0,96-0,94 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 9	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,11 min, m/z 725,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,59-7,50 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,20-3,18 (m, 1H), 3,09 (m, 1H), 3,00-2,98 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,73-2,64 (m, 3H), 2,45 (s, 3H),

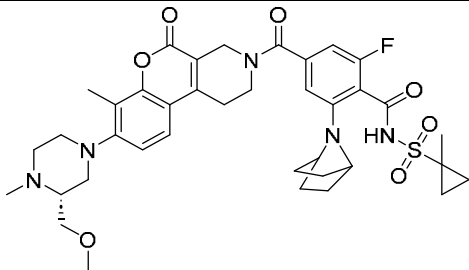
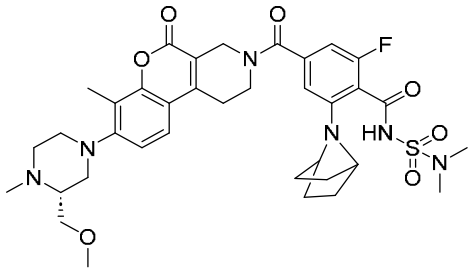
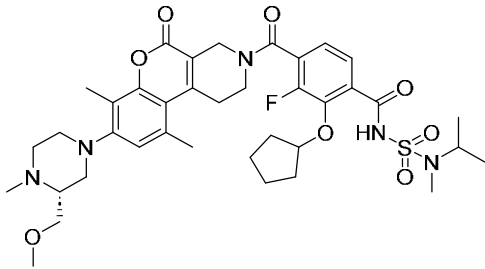
	Sintetizada a partir de los Intermedios 16 y 5	2,30-2,26 (m, 3H), 1,83-1,72 (m, 6H), 1,56-1,54 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,40-1,39 (m, 2H), 0,88-0,84 (m, 2H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 10	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 11 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,95 min, m/z 713,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,38 (br s, 1H), 7,69-7,62 (m, 1H), 7,52 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,00 (s, 1H), 4,84-4,83 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,44-3,31 (m, 7H), 2,96-2,87 (m, 4H), 2,70 (t, J = 10,0 Hz, 1H), 2,45-2,43 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,09 (m, 2H), 1,82-1,79 (m, 1H), 1,65-1,61 (m, 1H), 1,55 (s, 3H), 1,47-1,44 (m, 2H), 0,98-0,95 (m, 2H).
Ejemplo 11	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 23 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,23 min, m/z 740,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,33 (s, 3H), 3,28-3,06 (m, 4H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 7H), 2,72-2,54 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,20-2,24 (m, 3H), 2,11-2,08 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,30 (br s, 2H), 0,70-0,63 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

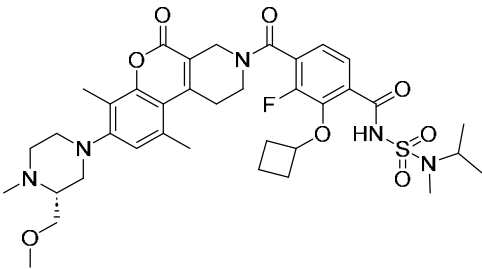
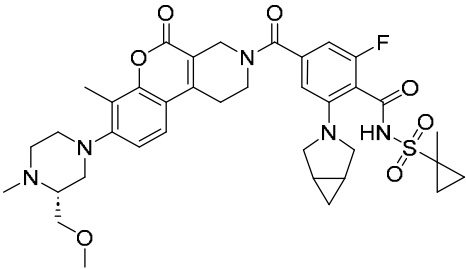
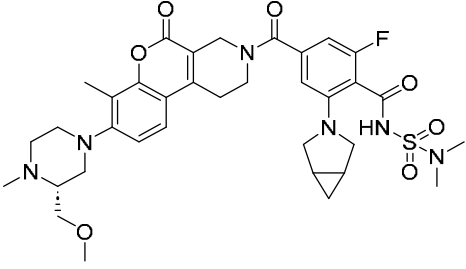
Ejemplo 12	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 14 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,44 min, m/z 740,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,60-7,51 (dd, J = 28,0, 8,8 Hz, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 2,40-3,39 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,92-2,84 (m, 3H), 2,67 (t, J = 10,4 Hz, 1H), 2,55-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,85-1,73 (m, 10H), 1,57-1,54 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 13	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 23 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,29 min, m/z 726,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,42 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,18-7,06 (m, 2H), 4,82-4,73 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,99-2,87 (m, 4H), 2,84-2,83 (m, 6H), 2,71-2,57 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 2,12-2,07 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,69-0,63 (m, 1H), 0,46-0,42 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 14	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il sulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,90 min, m/z 728,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,39 (br s, 1H), 7,71-7,63 (m, 1H), 7,57-7,55 (m, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 6,98 (br s, 1H), 4,86-4,83 (m, 1H), 4,50 (s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,47-3,41 (m,

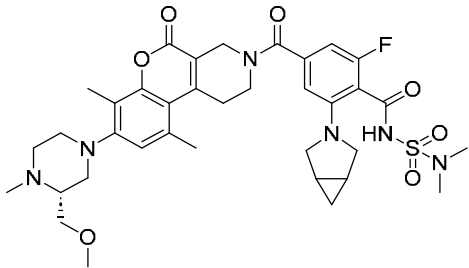
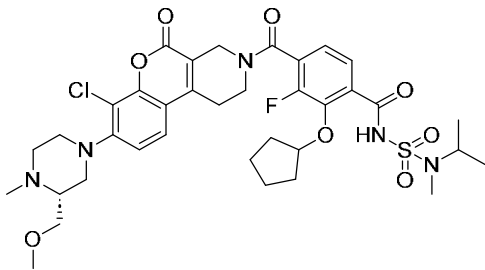
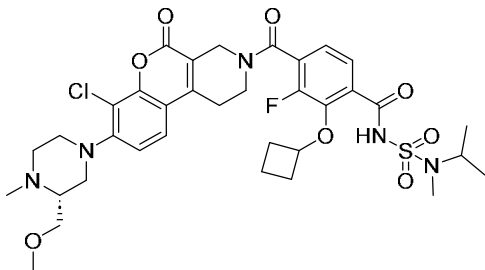
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 10 y 7	5H), 3,31-3,36 (m, 5H), 2,96-2,84 (m, 4H), 2,68 (t, J = 10,8 Hz, 1H), 2,43-2,38 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,08-2,07 (m, 2H), 1,87-1,80 (m, 5H), 1,66-1,61 (m, 1H).
Ejemplo 15	(R)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 46 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,64 min, m/z 692,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,87 (br s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,73-6,71 (m, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 5H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,93 (br s, 2H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,30-2,22 (m, 6H), 1,88 (s, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,43 (m, 2H), 0,90 (br s, 2H).
Ejemplo 16	(R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 51 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,12 min, m/z 707,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,64 (br s, 1H), 7,53-7,48 (m, 1H), 7,39 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 7,01-7,00 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 4,08-4,06 (m, 2H), 3,89 (br s, 1H), 3,55-3,51 (m, 2H), 3,34-3,30 (m, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,13-3,11 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,93 (br s, 2H), 2,85-2,79 (m, 8H), 2,63-2,58 (m, 1H), 2,45-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 3H), 1,69 (br s, 4H), 1,40 (br s, 4H). Mezcla de rotámeros.

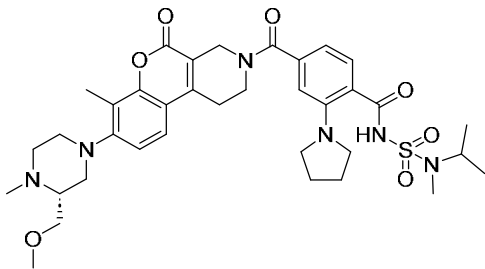
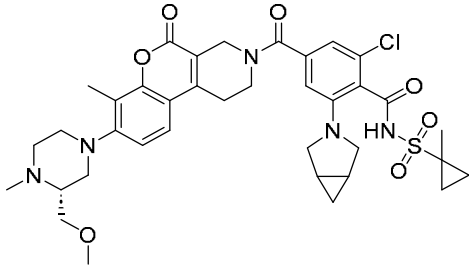
Ejemplo 17	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 50 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,83 min, m/z 718,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,67 (br s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,37 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,02 (br s, 1H), 6,92-6,91 (m, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,12-4,10 (m, 2H), 3,92 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,37-3,33 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 1H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29-2,24 (m, 3H), 1,72 (br s, 4H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,41 (m, 6H), 0,94-0,91 (m, 2H).
Ejemplo 18	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 47 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,61 min, m/z 681,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (br s, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,73-6,70 (m, 2H), 4,45 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,58-3,52 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 3,24 (s, 3H), 3,17-3,11 (m, 5H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,92 (br s, 2H), 2,86 (s, 6H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,63-2,57 (m, 1H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 6H), 1,88 (s, 4H).
Ejemplo 19	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(hexahidropirazino[2,1-<i>c</i>][1,4]oxazin-8(1<i>H</i>)-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 10 y 8	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,91 min, m/z 706,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 7,56-7,48 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 6,97-6,95 (m, 1H), 4,84-4,77 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,24 (br s, 1H), 3,90 (br s, 1H), 3,76-3,74 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,54-3,48 (m, 2H), 3,44-3,42 (m, 4H), 3,16-3,06 (m, 2H), 2,94-2,92 (m, 3H), 2,86-2,77 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,43-2,39 (m,

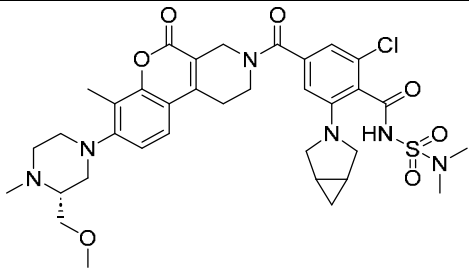
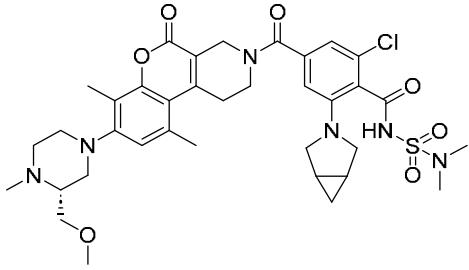
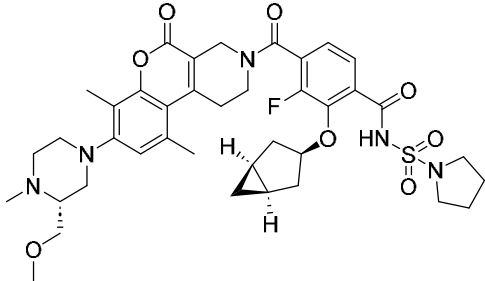
		4H), 2,36-2,23 (m, 5H), 2,06 (br s, 2H), 1,85-1,74 (m, 5H), 1,65-1,58 (m, 1H).
Ejemplo 20	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamilo)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 47 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,80 min, m/z 695,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,82 (br s, 1H), 7,34 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,76-6,69 (m, 2H), 4,43 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,31 (br s, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,17 (br s, 6H), 3,12-3,09 (m, 1H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,81-2,76 (m, 2H), 2,66-2,57 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,20-2,16 (m, 3H), 1,88 (br s, 4H).
Ejemplo 21	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(hexahidropirazino[2,1-<i>c</i>][1,4]oxazin-8(1<i>H</i>)-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 10 y 9	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,80 min, m/z 720,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,38 (br s, 1H), 7,50 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,82 (s, 1H), 4,85-4,78 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,25 (br s, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,76-3,73 (m, 1H), 3,69-3,66 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 5H), 3,17-3,06 (m, 4H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,65-2,61 (m, 4H), 2,44-2,37 (m, 3H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,22-2,18 (m, 3H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 5H), 1,62-1,60 (m, 1H).
Ejemplo 22	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,18 min, m/z 736,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,56-7,50 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,78 (s, 1H), 6,72-6,70 (m, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,25 (br s, 3H), 3,88 (br s, 1H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 1H), 3,32 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,93 (br s, 3H), 2,87-2,82 (m,

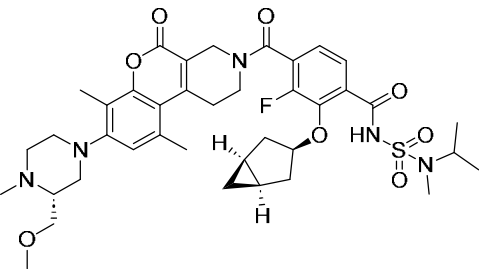
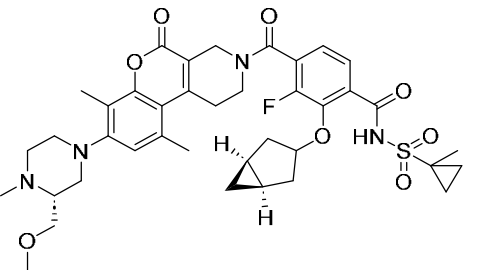
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 86 y 5	¹H), 2,69-2,56 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 3H), 1,66 (br s, 4H), 1,46 (s, 3H), 1,38-1,37 (m, 6H), 0,86 (br s, 2H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 23	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-<i>N</i>-(<i>N</i>,<i>N</i>-dimetilsulfamoil)-6-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 87 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,70 min, m/z 725,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,83 (br s, 1H), 7,54-7,49 (m, 1H), 7,05 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,73-6,71 (m, 1H), 4,43 (br s, 1H), 4,25 (br s, 3H), 3,87 (br s, 1H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,15-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,93-2,83 (m, 4H), 2,81 (s, 6H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,23 (m, 3H), 1,65 (br s, 4H), 1,39-1,38 (m, 4H).
Ejemplo 24	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 17 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,29 min, m/z 756,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,61 (br s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,86-8,84 (m, 1H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,11-4,06 (m, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 1H), 3,37-3,36 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 5H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,42 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,83-1,74 (m, 6H), 1,59-1,55 (m, 2H), 1,13-1,09 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 25	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,92 min, m/z 742,4 (M+H)⁺. (ES⁺) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,60 (br s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H),

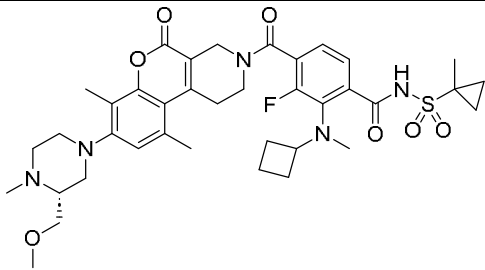
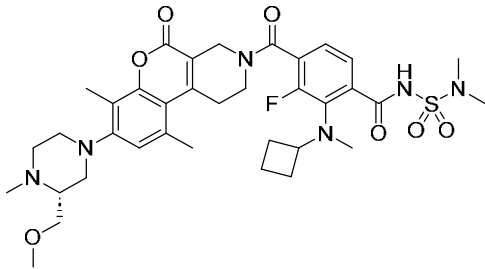
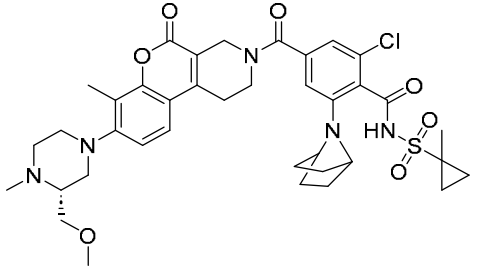
	carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 18 y 6	7,26-7,17 (m, 1H), 6,86-6,84 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,72-4,53 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 5H), 2,69-2,59 (m, 4H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,19 (m, 5H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,15-1,12 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 26	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 88 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,71 min, m/z 722,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,76 (br s, 1H), 7,56-7,53 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,90 (br s, 1H), 3,59-3,56 (m, 4H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,96 (br s, 3H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,72-2,51 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 2H), 1,49 (s, 3H), 1,41 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H), 0,69-0,65 (m, 1H), 0,20 (br s, 1H).
Ejemplo 27	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-6-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 89 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,65 min, m/z 711,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (br s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,62 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,50 (s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,42-3,41 (m, 1H), 3,32 (br s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 3H), 2,89-2,84 (m, 7H), 2,70-2,51 (m, 3H), 2,38 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,67-1,65

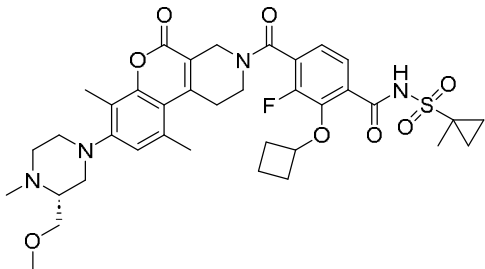
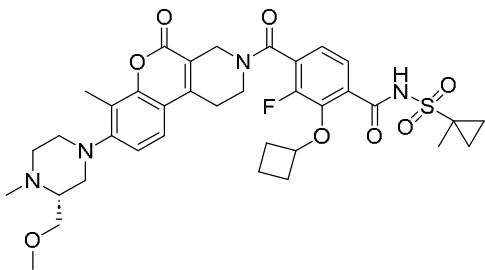
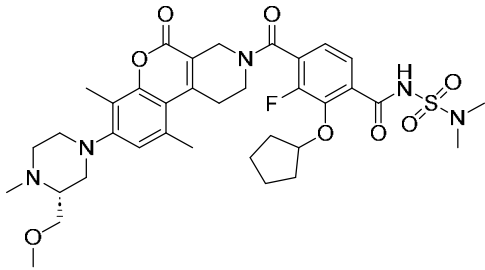
		(m, 2H), 0,70-0,66 (m, 2H).
Ejemplo 28	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-<i>N,N</i>-dimetilsulfamoi-6-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 89 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,89 min, m/z 725,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (br s, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,66-6,61 (m, 1H), 6,52 (s, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,41-3,38 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 3H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,92-2,90 (m, 1H), 2,85-2,81 (m, 7H), 2,67-2,65 (m, 4H), 2,55 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,67-1,66 (m, 2H), 0,70-0,66 (m, 1H), 0,20 (br s, 1H).
Ejemplo 29	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluor-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 17 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,22 min, m/z 762,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,66 (br s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,85-4,80 (m, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,11-4,08 (m, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,34-3,27 (m, 5H), 3,01-2,86 (m, 4H), 2,81 (s, 3H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,50 (br s, 2H), 2,32 (s, 3H), 1,79-1,74 (m, 6H), 1,56-1,51 (m, 2H), 1,13-1,06 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 30	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 18 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,75 min, m/z 748,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,67 (br s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,32-7,25 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,97-3,96 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,37 (br s, 1H), 3,28-3,27 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,01-2,85 (m, 4H), 2,82 (s, 3H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,45 (br s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,27-2,19 (m, 2H),

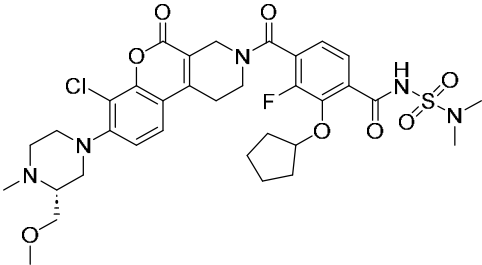
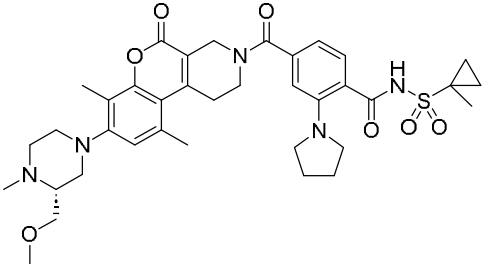
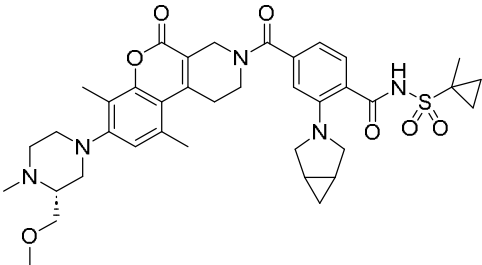
		2,16-2,08 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 31	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 49 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,84 min, m/z 709,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,87 (br s, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 7,29 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,75 (br s, 2H), 4,47 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,14-4,09 (m, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 5H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,86-2,81 (m, 5H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,43-2,40 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 6H), 1,90 (br s, 4H), 1,13 (d, J = 6,4 Hz, 6H).
Ejemplo 32	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 90 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,84 min, m/z 738,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (br s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,82 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,61-3,55 (m, 4H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,34 (br s, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,95 (br s, 3H), 2,90-2,84 (m, 1H), 2,71-2,56 (m, 3H), 2,39 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,64-1,62 (m, 2H), 1,52 (s, 3H), 1,42 (br s, 2H), 0,87 (br s, 2H), 0,67-0,62 (m, 1H), 0,24 (br s, 1H).
Ejemplo 33	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-<i>N</i>-(<i>N</i>,<i>N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,79 min, m/z 727,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (br s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,41-3,38 (m,

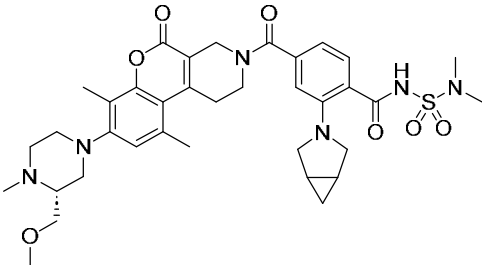
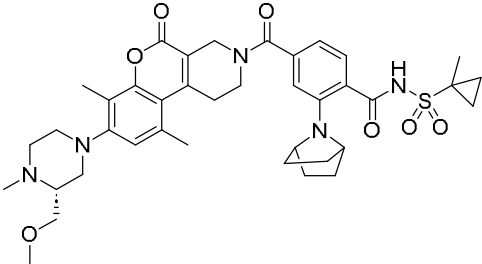
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 91 y 5	¹H), 3,34 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 10H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,55 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,65-1,64 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,23 (br s, 1H).
Ejemplo 34	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 91 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,93 min, 741,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,82 (br s, 1H), 6,85 (s, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,61-3,51 (m, 4H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,24-3,14 (m, 3H), 3,09-3,05 (m, 1H), 2,88-2,81 (m, 8H), 2,68-2,64 (m, 4H), 2,51 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,66-1,64 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,23 (br s, 1H).
Ejemplo 35	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 22 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,58 min, m/z 766,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,59 (br s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,21-7,12 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,80-4,72 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 2H), 3,36-3,35 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,48-2,46 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,13-2,08 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,32-1,29 (m, 2H), 0,67-0,60 (m, 1H), 0,47-0,40 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 36	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,10 min, m/z 768,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ:

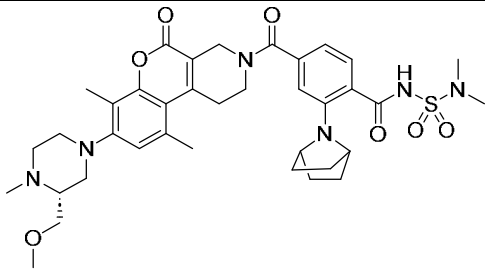
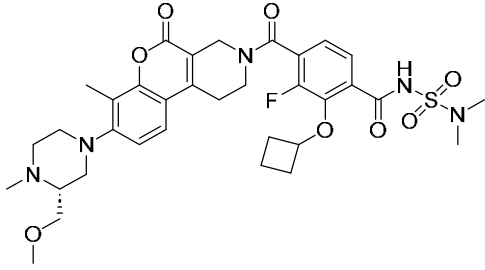
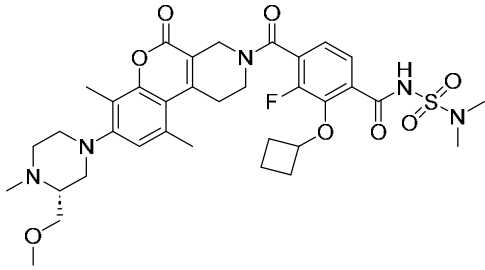
	dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 24 y 6	11,67 (br s, 1H), 7,28-7,25 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,78-4,69 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,80 (s, 3H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,02-1,95 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,14-1,11 (m, 6H), 0,68-0,61 (m, 1H), 0,47-0,40 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 37	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-(((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 25 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,29 min, m/z 751,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,25 (br s, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,19-7,11 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,46-3,45 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,08 (m, 4H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,09-2,06 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,46-1,37 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,72-0,65 (m, 1H), 0,46-0,39 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 38	(<i>R</i>)-2-(ciclobutil(metil)amino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,63 min, m/z 738,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,85 (br s, 1H), 7,77-7,71 (m, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,16 (s, 1H), 3,89-3,81 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,44 (br s, 1H), 3,38 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H),

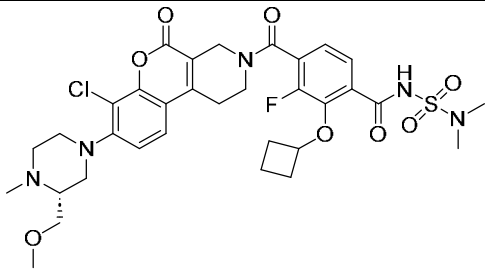
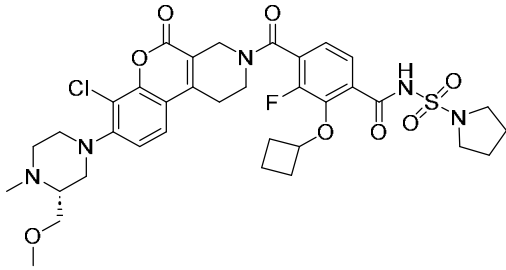
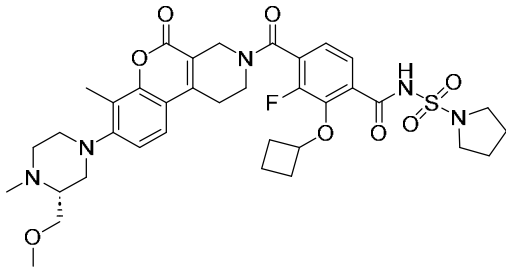
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 85 y 6	3,15-3,13 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,75-2,73 (m, 3H), 2,71-2,67 (m, 2H), 2,64-2,61 (m, 2H), 2,46 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,18 (m, 3H), 2,02 (br s, 2H), 1,94-1,85 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H), 1,55 (s, 3H), 1,50-1,48 (m, 2H), 0,97 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 39	(<i>R</i>)-2-(ciclobutil(metil)amino)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 84 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 9,05 min, m/z 727,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,75 (br s, 1H), 7,78-7,73 (m, 1H), 7,50-7,40 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,59-4,42 (m, 1H), 4,15 (s, 1H), 3,89-3,80 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,43 (br s, 1H), 3,37 (br s, 1H), 3,26-3,24 (m, 4H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,74-2,66 (m, 5H), 2,63-2,61 (m, 2H), 2,462,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 2,02 (br s, 2H), 1,92-1,83 (m, 2H), 1,68-1,59 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 40	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-cloro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 92 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,02 min, m/z 752,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (br s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 0,95 (s, 2H), 4,47 (br s, 1H), 4,28 (br s, 3H), 3,90 (br s, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,96-2,84 (m, 4H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,57 (br s, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 3H), 1,69 (br s, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,48-1,39 (m, 6H), 0,89 (m, 2H).
Ejemplo 41	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,98 min, m/z 725,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:

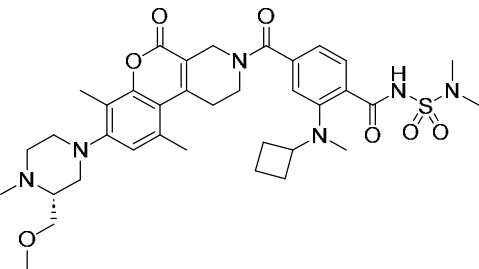
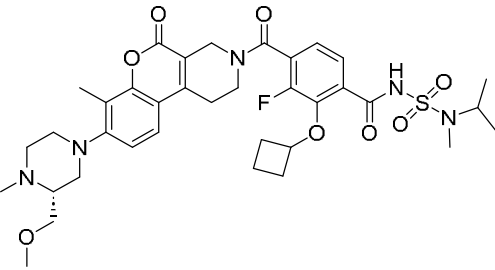
	<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 19 y 6	11,32 (br s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,22-7,13 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,74-4,67 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,07 (m, 4H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 6H), 2,43 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 5H), 2,16-2,08 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 3H), 0,86-0,84 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 42	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 19 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,84 min, m/z 711,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,28 (br s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 1H), 7,11-7,09 (m, 1H), 4,74-4,66 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 3,00-2,91 (m, 2H), 2,89-2,86 (m, 2H), 2,74-2,63 (m, 3H), 2,44 (s, 3H), 2,30-2,28 (m, 3H), 2,26-2,07 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,50 (s, 3H), 1,46-1,39 (m, 3H), 0,87-0,85 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 43	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 15 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,18 min, m/z 728,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,34 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 6,86 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 4,88-4,83 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 7H), 2,71-2,56 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H),

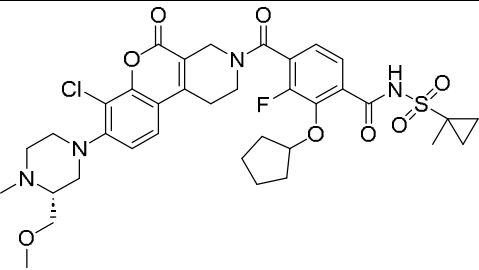
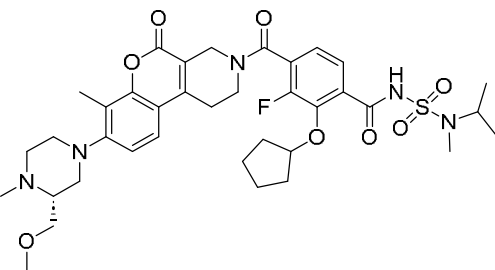
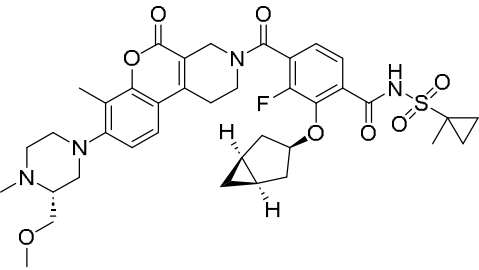
		1,84-1,73 (m, 6H), 1,56-1,54 (m, 2H).
Ejemplo 44	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfonyl)-3-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 15 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,06 min, m/z 734,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 2H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 1H), 3,39-3,31 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 4H), 2,84 (s, 6H), 2,76-2,71 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,83-1,73 (m, 6H), 1,59-1,56 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 45	(<i>R</i>)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 46 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,74 min, m/z 706,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (br s, 1H), 7,38 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80-6,73 (m, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,38 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,20-3,13 (m, 7H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,50 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,91 (br s, 4H), 1,51 (s, 3H), 1,49-1,46 (m, 2H), 0,95-0,92 (m, 2H).
Ejemplo 46	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,88 min, m/z 718,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (br s, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,82 (m, 3H), 4,46 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,46 (m, 4H), 3,38 (br s, 1H), 3,27-3,25 (m, 5H), 3,19-3,13 (m, 3H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,89-2,80 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 4H), 2,49 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,65-1,63 (m, 2H), 1,51 (s,

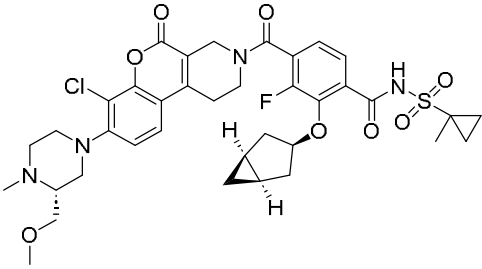
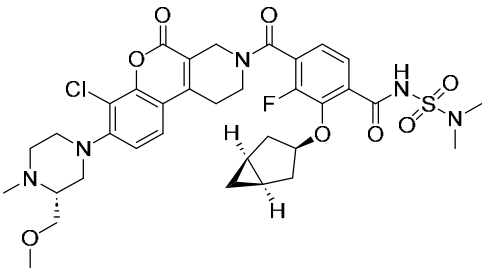
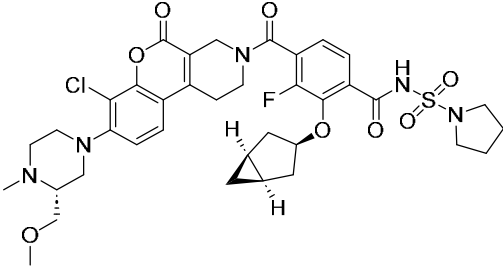
	Sintetizada a partir de los Intermedios 52 y 6	3H), 1,47-1,44 (m, 2H), 0,93 (br s, 2H), 0,66-0,61 (m, 1H), 0,30 (br s, 1H).
Ejemplo 47	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 53 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,93 min, m/z 707,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (br s, 1H), 7,30 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,81 (m, 3H), 4,46 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,57-3,45 (m, 4H), 3,37 (br s, 1H), 3,27-3,24 (m, 5H), 3,19-3,12 (m, 3H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,79 (m, 8H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,64-1,63 (m, 2H), 0,64-0,63 (m, 1H), 0,30 (br s, 1H).
Ejemplo 48	(R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 50 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,03 min, m/z 732,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,68 (br s, 1H), 7,38 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,06-7,03 (m, 1H), 6,96-6,91 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,14-4,10 (m, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,38 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,73 (br s, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,46-1,42 (m, 6H), 0,95-0,92 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 49	(R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,28 min, m/z 721,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,61 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,98-6,92 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,13-4,09 (m, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,35 (br s, 1H),

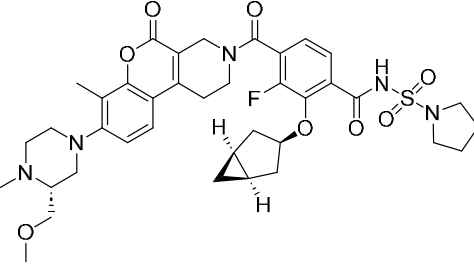
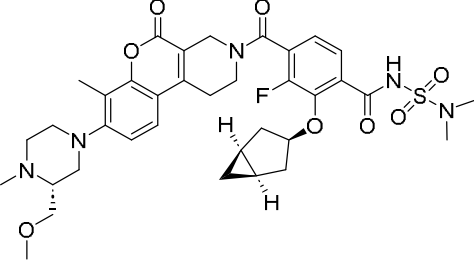
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 51 y 6	3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 8H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,73 (br s, 4H), 1,44 (br s, 4H).
Ejemplo 50	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 20 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,37 min, m/z 700,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,31 (br s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,28 (br s, 3H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,99-2,88 (m, 4H), 2,30-2,24 (m, 6H), 2,72-2,59 (m, 3H), 2,41 (s, 3H), 2,30-2,16 (m, 5H), 2,13-2,08 (m, 2H), 1,70-1,66 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 51	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 20 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,51 min, m/z 714,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,33 (br s, 1H), 7,33 (br s, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,71-4,68 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,56-3,34 (m, 5H), 3,24-3,02 (m, 5H), 2,94-2,91 (m, 1H), 2,85 (s, 7H), 2,77-2,54 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,24-2,11 (m, 7H), 1,68 (br s, 1H), 1,45-1,41 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 52	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfonil)-3-fluorobenzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,41 min, m/z 721,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,35-7,34 (m, 1H), 7,21-7,16 (m,

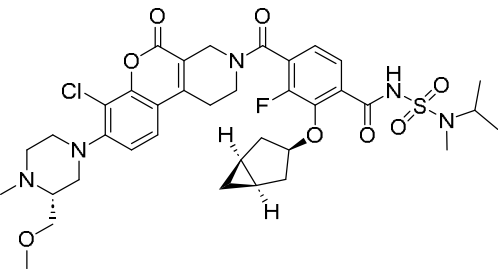
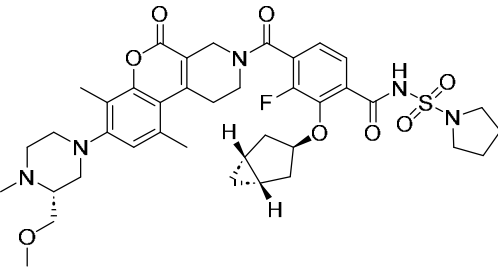
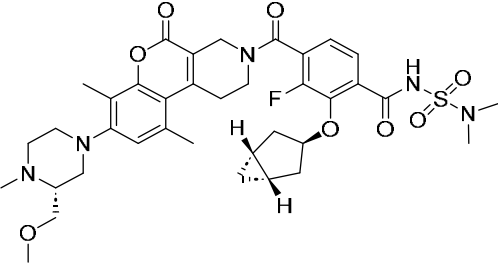
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 20 y 7	2H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,97 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,47-3,31 (m, 6H), 2,99-2,93 (m, 4H), 2,86 (s, 6H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,61-2,55 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,11 (m, 4H), 1,71-1,69 (m, 1H), 1,48-1,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 53	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,22 min, m/z 746,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,59 (br s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,59-3,51 (m, 3H), 3,49-3,41 (m, 6H), 3,29 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,01-2,89 (m, 4H), 2,74-2,68 (m, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,39 (s, 3H), 2,34-2,21 (m, 2H), 2,19-2,07 (m, 2H), 1,86 (br s, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,44 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 54	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,20 min, m/z 726,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,53 (br s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,43-3,34 (m, 9H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,29-2,18 (m, 5H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 55	(<i>R</i>)-2-(ciclobutil(metil)amino)-<i>N</i>-(<i>N</i>,<i>N</i>-dimetilsulfamoi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,90 min, m/z 709,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ:

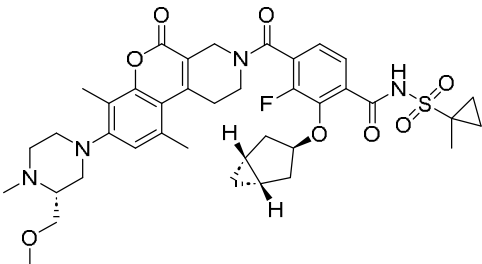
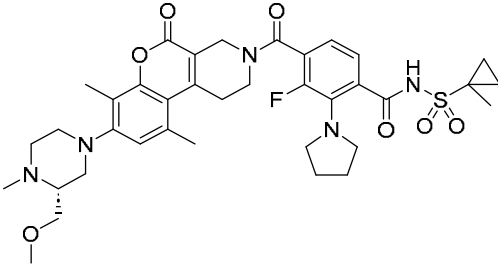
	tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 83 y 6	14,72 (br s, 1H), 8,03-7,97 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,92-3,84 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,45 (br s, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,91 (s, 6H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,67-2,65 (m, 6H), 2,62-2,59 (m, 1H), 2,40 (br s, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,09-2,07 (m, 2H), 1,92-1,88 (m, 2H), 1,72-1,63 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 56	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 18 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,67 min, m/z 728,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,53 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,32-7,24 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 4H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,89-2,85 (m, 3H), 2,82 (s, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29-2,19 (m, 5H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,43 (m, 1H), 1,15-1,13 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 57	(<i>R</i>)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,08 min, m/z 745,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,51 (br s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 4,88-4,82 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,47-3,39 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,01-2,94 (m, 4H), 2,79-2,73 (m, 1H), 2,67-2,58 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 1,83-1,72 (m, 6H),

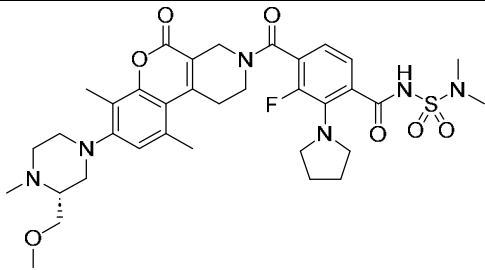
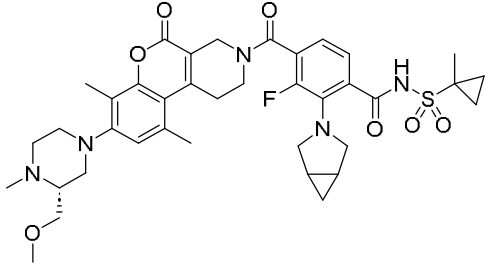
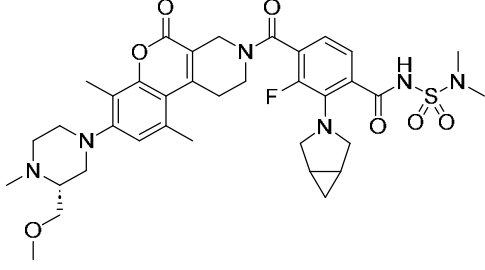
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 16 y 7	1,55-1,54 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,41-1,40 (m, 2H), 0,89-0,88 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 58	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 17 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,13 min, m/z 741,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,69 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,11-4,05 (m, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 2H), 2,90-2,81 (m, 3H), 2,77 (s, 3H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,30-2,25 (m, 6H), 1,82-1,72 (m, 6H), 1,57-1,55 (m, 2H), 1,12-1,10 (m, 6H). mezcla de rotámeros.
Ejemplo 59	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-(((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 25 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,14 min, m/z 737,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,24 (br s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,17-7,07 (m, 2H), 4,83-4,74 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,12-3,09 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,92-2,87 (m, 2H), 2,72-2,67 (m, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 2,10-2,06 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,43-1,39 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 2H), 0,86-0,85 (m, 2H), 0,70-1,63 (m, 1H), 0,47-0,39 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 60	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr =

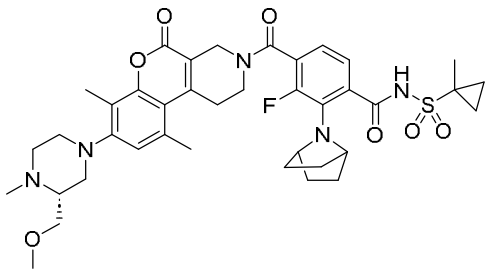
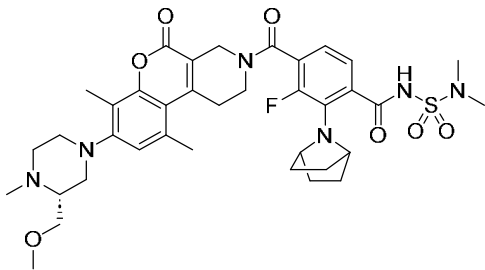
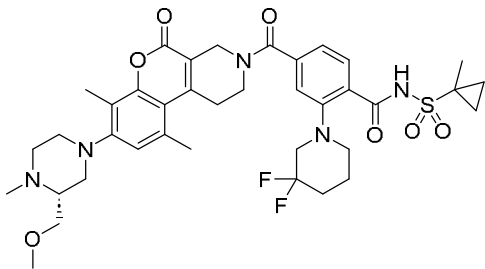
	cloro-8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 25 y 7	7,17 min, <i>m/z</i> 757,5 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (<i>ES</i>⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,50 (br s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,28-7,27 (m, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 4,84-4,75 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,34 (br s, 1H), -3,28 (s, 3H), 3,00-2,93 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,68-2,51 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,10-2,05 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,45-1,38 (m, 2H), 1,31-1,29 (m, 2H), 0,85-0,82 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,45-0,39 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 61	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(<i>N</i>,<i>N</i>-dimetilsulfamoi)-3-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 23 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,09 min, <i>m/z</i> 746,4 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (<i>ES</i>⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,54 (br s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,81-4,72 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,47-3,37 (m, 2H), 3,32 (br s, 1H), -3,28 (s, 3H), 3,00-2,93 (m, 4H), 2,85 (s, 6H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,13-2,08 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,32-1,30 (m, 2H), 0,69-0,63 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 62	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,44 min, <i>m/z</i> 772,4 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (<i>ES</i>⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,62 (br s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,30-7,29 (m, 1H), 7,20-7,13 (m, 2H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,98-3,96 (m, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,45-3,41 (m, 5H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,29-3,27 (m, 4H), 3,00-2,88 (m, 4H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,15-2,08 (m, 2H),

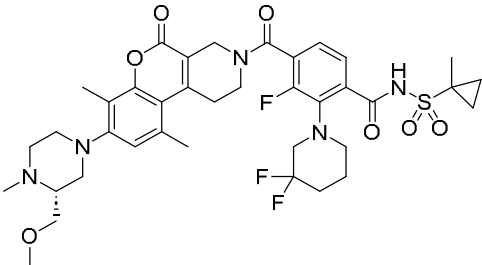
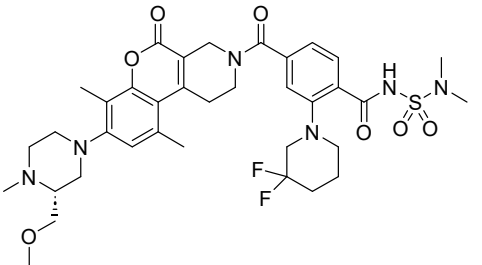
	Sintetizada a partir de los Intermedios 22 y 7	2,02-1,95 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,32-1,29 (m, 2H), 0,65-0,59 (m, 1H), 0,47-0,41 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 63	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-(((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 22 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,42 min, m/z 752,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,60 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,20-7,16 (m, 2H), 4,79-4,70 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,42-3,39 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,08-3,00 (m, 2H), 2,89-2,83 (m, 3H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,54 (br s, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 2,14-2,08 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,86 (br s, 4H), 1,32-1,28 (m, 2H), 0,65-0,60 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 64	2-(((1<i>R</i>,3<i>r</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-4-(8-(((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 24 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,93 min, m/z 754,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,66 (br s, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,76-4,70 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-2,99 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,50 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 2,14-2,06 (m, 2H), 2,01-1,94 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,14-1,12 (m, 6H), 0,66-0,62 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 65	2-(((1 <i>R</i> ,3 <i>r</i> ,5 <i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-4-(7-cloro-8-(((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2 <i>H</i> -cromeno[3,4-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,93 min, m/z 774,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ:

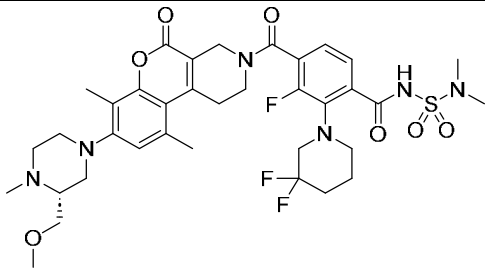
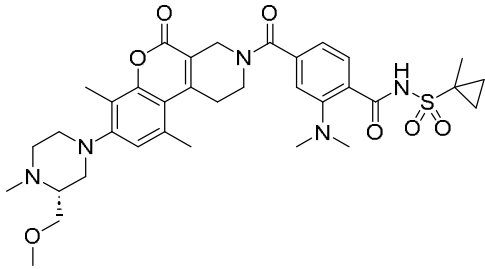
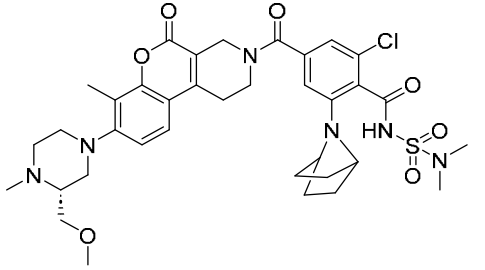
	c]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-<i>N</i>-(<i>N</i>-isopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 24 y 7	11,73 (br s, 1H), 7,71-7,61 (m, 1H), 7,27-7,25 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 2H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,12-4,08 (m, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,59-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 1H), 3,36 (br s, 1H), 3,32-3,28 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,00-2,86 (m, 4H), 2,80 (s, 3H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,14-2,07 (m, 2H), 2,01-1,95 (m, 2H), 1,32-1,28 (m, 2H), 1,14-1,12 (m, 6H), 0,66-0,62 (m, 1H), 0,47-0,43 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 66	2-(((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 29 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,84 min, m/z 766,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,56 (br s, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,86 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 4,60-4,40 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,95-1,88 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,32-1,27 (m, 2H), 0,36-0,32 (m, 1H), 0,05-0,01 (m, 1H).
Ejemplo 67	2-(((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-<i>N</i>-(<i>N</i>,<i>N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,27 min, m/z 740,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,31 (br s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,45-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,83-2,82 (m, 6H), 2,73-2,62 (m, 6H), 2,42 (s,

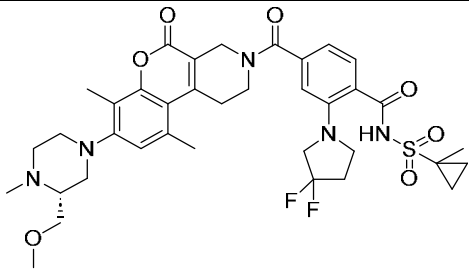
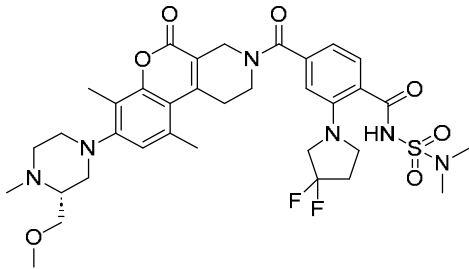
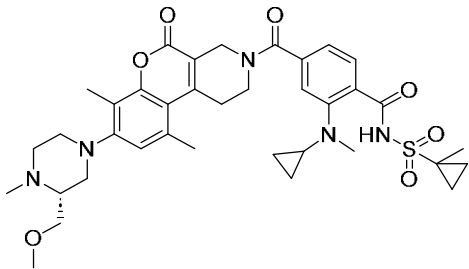
	Sintetizada a partir de los Intermedios 30 y 6	3H), 2,24-2,10 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,96-1,89 (m, 2H), 1,31-1,27 (m, 2H), 0,36-0,32 (m, 1H), 0,05-0,01 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 68	2-(((1<i>R</i>,3<i>s</i>,5<i>S</i>)-biciclo[3.1.0]hexan-3-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 31 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,55 min, m/z 751,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,31 (br s, 1H), 7,30-7,28 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 4,52-4,41 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,45-3,44 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,08 (m, 4H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,73-2,63 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 2,18-2,10 (m, 2H), 1,96-1,88 (m, 2H), 1,48 (s, 3H), 1,38 (br s, 2H), 1,31-1,27 (m, 2H), 0,85-0,83 (m, 2H), 0,35-0,31 (m, 1H), 0,03-0,00 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 69	(<i>R</i>)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 70 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,30 min, m/z 724,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,99 (br s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,12-6,99 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,57 (br s, 1H), 4,40 (br s, 1H), 3,86 (t, J = 6,4, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br, 1H), 3,39 (br s, 3H), 3,34 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51 (br s, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,93-1,86 (m, 4H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (br s, 2H), 0,91 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 70	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,54 min, m/z 713,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,84 (br s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,11-6,99 (m, 1H), 6,86-6,84 (m,

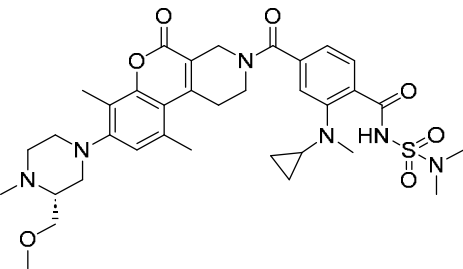
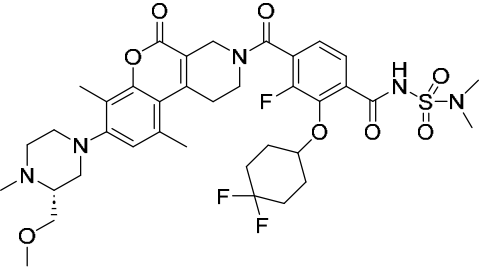
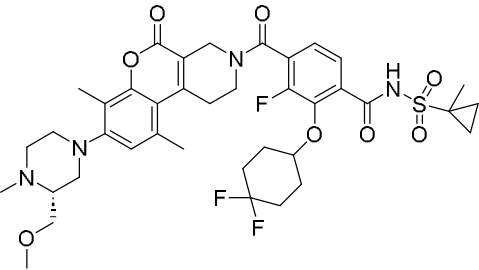
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 71 y 6	1H), 4,60-4,40 (m, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,38 (br s, 2H), 3,32 (br s, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 8H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,49 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,93-1,87 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 71	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 73 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,39 min, m/z 735,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,22 (br s, 1H), 7,38-7,33 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,62-4,38 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,52 (br s, 1H), 3,45-3,38 (m, 3H), 3,31 (br s, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,68-2,54 (m, 4H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,44 (br s, 2H), 0,91-0,88 (m, 2H), 0,66-0,59 (m, 1H), 0,55-0,49 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 72	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-<i>N</i>-(<i>N</i>,<i>N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 74 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,55 min, m/z 724,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,21 (br s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,20-7,10 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,64-4,37 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 2H), 3,39-3,38 (m, 2H), 3,29 (br s, 2H), 3,27-3,23 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,09-3,04 (m, 1H), 2,90-2,80 (m, 8H), 2,73-2,69 (m, 2H), 2,66-2,62 (m, 2H), 2,58 (br s, 1H), 2,43 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,57-1,54 (m, 2H), 0,66-0,59 (m, 1H),

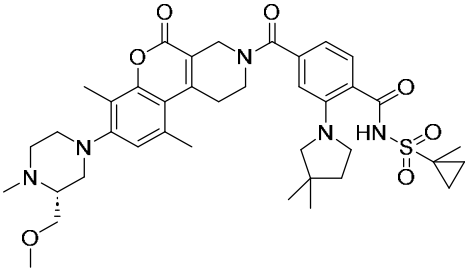
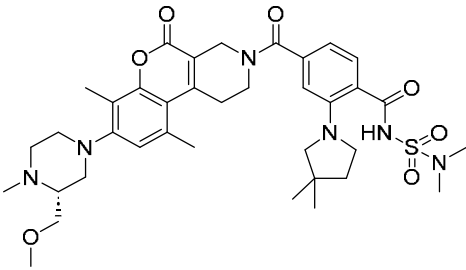
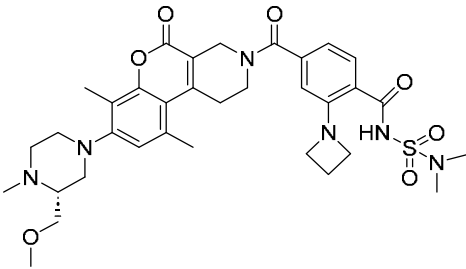
		0,55-0,49 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 73	(R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 76 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,12 min, m/z 749,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,52 (br s, 1H), 7,15-7,14 (m, 1H), 6,87-6,77 (m, 2H), 4,62-4,37 (m, 1H), 4,26-4,16 (m, 3H), 3,85 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,22-3,05 (m, 4H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,36-2,53 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,74-1,69 (m, 4H), 1,47 (s, 3H), 1,43-1,39 (m, 6H), 0,90 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 74	(R)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-N-(N,N-dimetilsulfamoyl)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 77 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,17 min, m/z 739,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,54 (br s, 1H), 7,18-7,16 (m, 1H), 6,88-6,78 (m, 2H), 4,61-4,36 (m, 1H), 4,25-4,15 (m, 3H), 3,85 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,44-3,37 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (br s, 1H), 3,16-3,04 (m, 3H), 2,91-2,80 (m, 8H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,73-1,68 (m, 4H), 1,44-1,40 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 75	(R)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 54 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,94 min, m/z 756,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,70 (br s, 1H), 7,85-7,80 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,39-7,34 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,45-3,34 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,06 (br s, 3H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H),

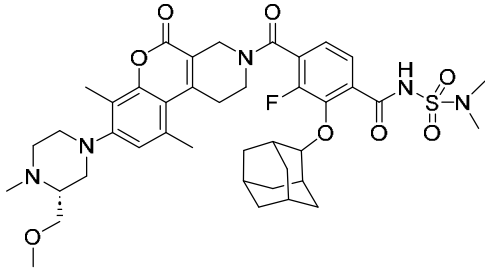
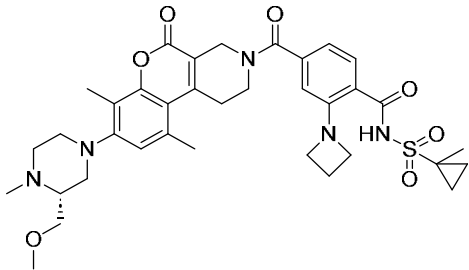
		2,04 (br s, 2H), 1,88 (br s, 2H), 1,49-1,45 (m, 5H), 0,93 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 76	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 79 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,34 min, m/z 773,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,80 (br s, 1H), 7,48-7,42 (m, 1H), 7,32-7,23 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,65-4,50 (m, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,59-3,53 (m, 1H), 3,46-3,43 (m, 2H), 3,43-3,38 (m, 2H), 3,35-3,28 (m, 3H), 3,28-3,11 (m, 6H), 3,10-3,00 (m, 1H), 2,97-2,83 (m, 1H), 2,80-2,62 (m, 4H), 2,62 (br s, 2H), 2,50-2,25 (br s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,05-1,90 (m, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,45 (s, 3H), 1,40 (br s, 2H), 0,84 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 77	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 55 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,34 min, m/z 745,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,65 (br s, 1H), 7,88-7,86 (m, 1H), 7,56-7,49 (m, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,47-3,36 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05 (br s, 3H), 2,88 (s, 6H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,05 (br s, 2H), 1,88 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 78	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoropiperidin-1-il)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,46 min, m/z 762,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,90 (br s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,38-7,27 (m, 1H), 6,87-6,85 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 4,70-4,30 (m, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,58-3,55

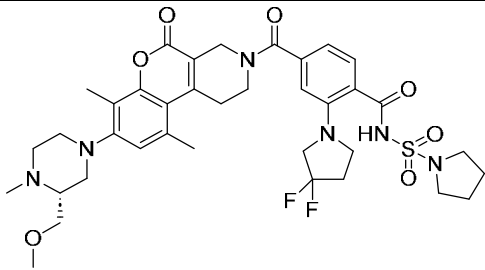
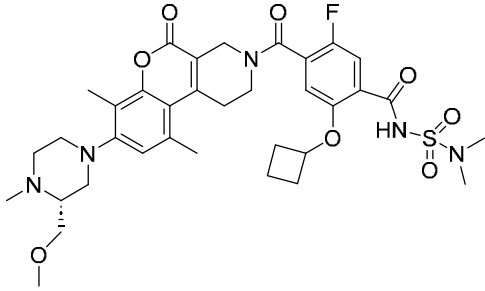
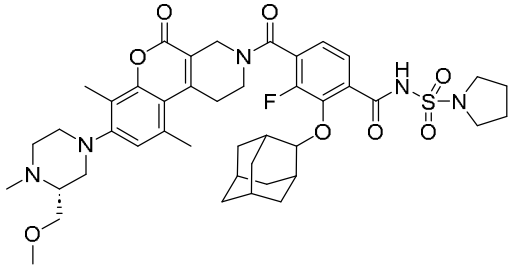
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 80 y 6	(m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,46-3,38 (m, 3H), 3,34 (br s, 3H), 3,24-3,31 (m, 1H), 3,18-3,01 (m, 5H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,87 (br s, 1H), 2,85 (s, 6H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,40 (br s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,08-1,98 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 79	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 82 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,73 min, m/z 680,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,95 (br s, 1H), 7,65-7,58 (m, 1H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,16-7,06 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,83 (s, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,50-3,27 (m, 3H), 3,26-3,19 (m, 3H), 3,15-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 8H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,18 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,48-1,44 (m, 2H), 0,95-0,91 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 80	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-6-cloro-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 93 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,78 min, m/z 741,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,86 (br s, 1H), 7,57-7,53 (m, 1H), 7,08 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,96 (s, 2H), 4,47 (br s, 1H), 4,29-4,28 (m, 3H), 3,90 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,96 (br s, 2H), 2,87-2,83 (m, 8H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,54 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,69 (br s, 4H), 1,42-1,40 (m, 4H).
Ejemplo 81	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,85 min, m/z 741,5 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,70 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,90-6,86 (m, 3H), 4,47 (br s,

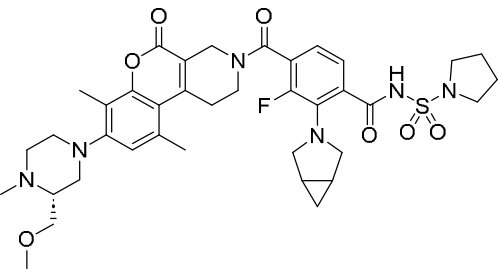
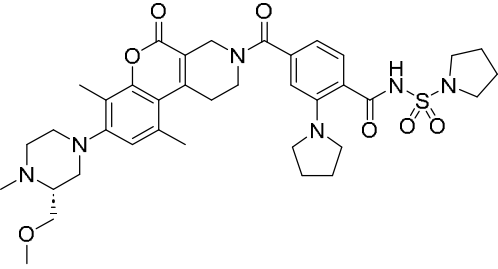
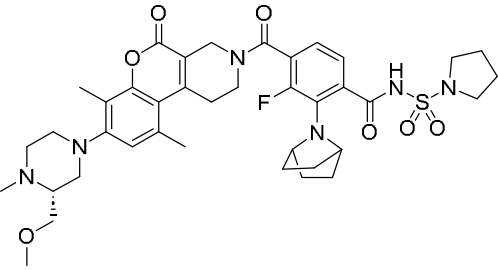
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 56 y 6	¹H), 4,29 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,69-3,63 (m, 2H), 3,58-3,50 (m, 5H), 3,50-3,39 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,20-3,15 (m, 3H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,94-2,92 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,61-2,46 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,44 (br s, 2H), 0,87 (br s, 2H).
Ejemplo 82	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 57 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,81 min, m/z 730,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,70 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,91-6,85 (m, 3H), 4,47 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 3H), 3,40-3,34 (m, 1H), 3,38 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 3H), 3,10-3,04 (m, 1H), 2,95-2,89 (m, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,85-2,79 (m, 1H), 2,69-2,64 (m, 4H), 2,57-2,53 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H).
Ejemplo 83	(<i>R</i>)-2-(ciclopropil(metil)amino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 59 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,22 min, m/z 706,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,40 (br s, 1H), 7,62-7,56 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,15-7,09 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,34 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,90 (br s, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 5H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47-1,44 (m, 2H), 0,94 (br s, 2H), 0,72 (br s, 2H), 0,52 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 84	(<i>R</i>)-2-(ciclopropil(metil)amino)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,51 min, m/z 695,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ:

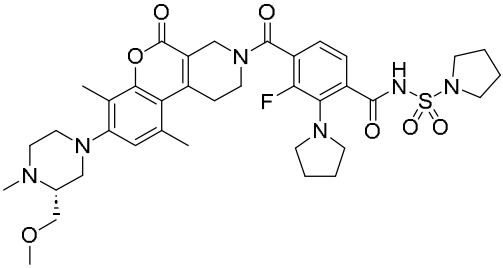
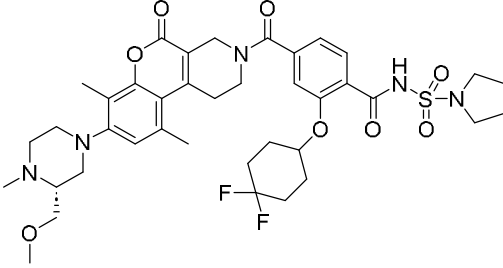
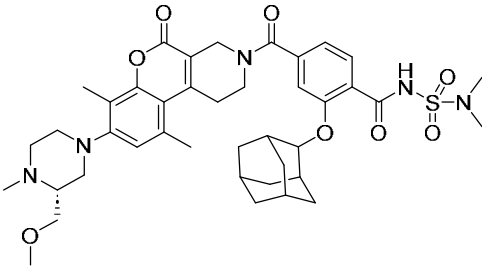
	tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 60 y 6	12,30 (br s, 1H), 7,64-7,58 (m, 1H), 7,45-7,39 (m, 1H), 7,16-7,08 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,34 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,88 (s, 9H), 2,85-2,79 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 5H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 0,72 (br s, 2H), 0,51 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 85	(<i>R</i>)-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoi)-3-fluoro-4-(8-(3-((metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 32 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,46 min, m/z 778,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,33-7,31 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,47-4,43 (m, 2H), 4,18 (s, 1H), 3,87 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,05 (m, 3H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,77-2,76 (m, 6H), 2,69-2,62 (m, 6H), 2,38-2,32 (m, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,11-2,04 (m, 2H), 1,90-1,86 (m, 6H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 86	(<i>R</i>)-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-3-fluoro-4-(8-(3-((metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 33 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,41 min, m/z 789,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,31-7,29 (m, 1H), 7,21-7,14 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,49-4,49 (m, 2H), 4,19 (s, 1H), 3,87-3,86 (m, 1H), 3,62-3,55 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,06 (m, 3H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,69-2,62 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 3H), 2,17-2,04 (m, 2H), 1,91-1,86 (m, 8H), 1,45 (s, 3H), 1,32 (s, 2H), 0,85-0,76 (m, 2H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.

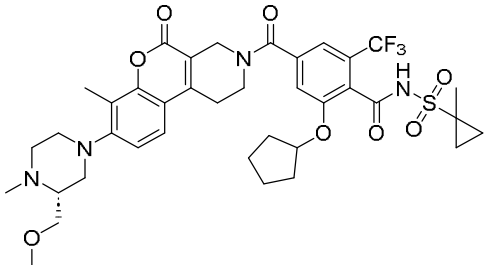
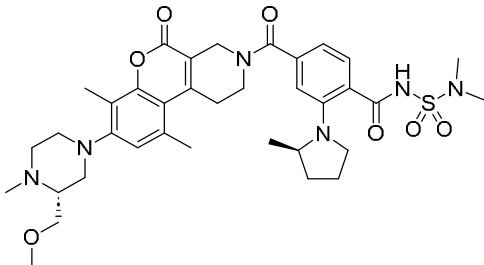
Ejemplo 87	(<i>R</i>)-2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 61 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,23 min, m/z 734,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (br s, 1H), 7,36 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,78-6,74 (m, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,34 (br s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 3H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,97-2,96 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,45 (br s, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,73 (br s, 2H), 1,51-1,48 (m, 5H), 1,06 (s, 6H), 0,91 (br s, 2H).
Ejemplo 88	(<i>R</i>)-2-(3,3-dimetilpirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 62 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,32 min, m/z 723,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,81 (br s, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,77-6,73 (m, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,34 (br s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,20-3,12 (m, 3H), 3,05-2,96 (m, 3H), 2,88-2,79 (m, 8H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,42 (br s, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,74-1,71 (m, 2H), 1,07 (s, 6H).
Ejemplo 89	(<i>R</i>)-2-(azetidin-1-il)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 64 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,44 min, m/z 681,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,70 (br s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,80-6,74 (m, 1H), 6,54-6,50 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,85-3,84 (m, 5H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 3H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 8H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,47-2,45 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 5H), 2,23-2,19 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 90	2-((adamantan-2-il)oxi)- <i>N</i> -(<i>N,N</i> -dimetilsulfamoil)-	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr =

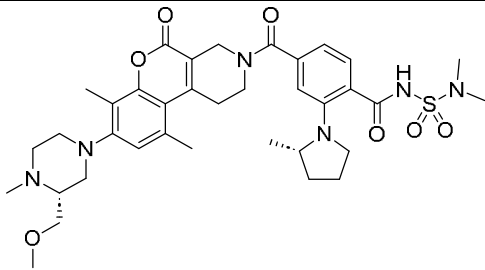
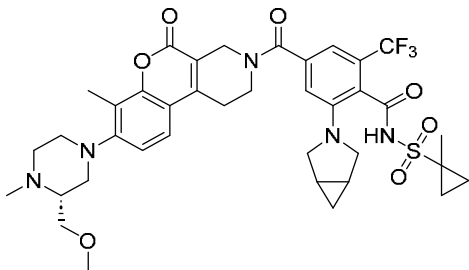
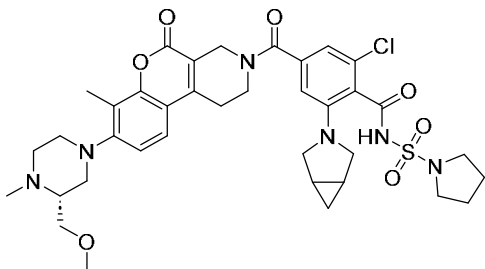
	3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 35 y 6	4,38 min, m/z 792,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,29-7,27 (m, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51-4,38 (m, 2H), 4,17 (s, 1H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,86-2,77 (m, 7H), 2,69-2,62 (m, 6H), 2,34-2,32 (m, 3H), 2,22 (m, 4H), 2,16-2,05 (m, 4H), 1,78-1,78 (m, 5H), 1,68-1,62 (m, 5H), 1,48 (t, J = 11,0 Hz, 2H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 91	(<i>R</i>)-2-(azetidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 63 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,51 min, m/z 692,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,71 (br s, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,82-6,75 (m, 1H), 6,55-6,51 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,84-3,83 (m, 5H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,29 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,14 (m, 3H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 2H), 2,24-2,19 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,47-1,44 (m, 2H), 0,93 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 92	(<i>R</i>)-2-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,05 min, m/z 757,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,82 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,93-6,84 (m, 3H), 4,47 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,66-3,60 (m, 2H), 3,55-3,54 (m, 1H), 3,44 (br s, 3H), 3,51-3,49 (m, 4H), 3,37-3,34 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,16-3,12 (m, 1H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,88-2,79 (m,

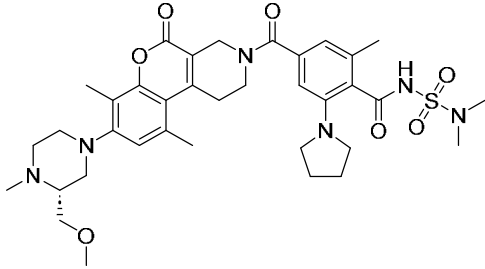
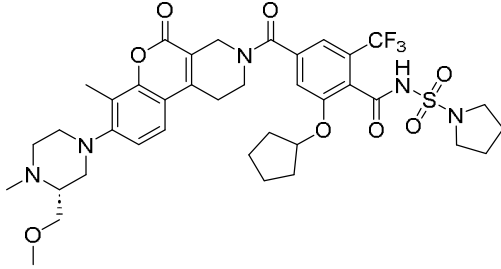
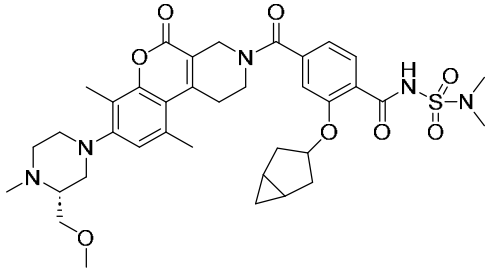
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 58 y 6	2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,55-2,53 (m, 1H), 2,48-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,17 (m, 3H), 1,87-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 93	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoyl)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 36 y 6	UPLC (Sistema 3, Método K) Tr = 3,87 min, m/z 714,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,75-7,70 (m, 1H), 6,96-6,89 (m, 1H), 6,80-6,78 (m, 1H), 4,89-4,77 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,16 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,55-3,44 (m, 2H), 3,35-3,31 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22-3,00 (m, 4H), 2,93 (s, 6H), 2,86-2,80 (m, 2H), 2,66-2,36 (m, 8H), 2,29-2,21 (m, 8H), 1,79-1,89 (m, 1H), 1,75-1,62 (m, 1H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 94	2-((adamantan-2-il)oxi)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 34 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,61 min, m/z 820,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,27-7,25 (m, 1H), 7,12-7,12 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,87-3,87 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,46-3,39 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,14-3,11 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,71-2,64 (m, 3H), 2,60 (s, 3H), 2,44-2,32 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 6H), 2,08-2,05 (m, 2H), 1,79-1,79 (m, 9H), 1,68-1,61 (m, 4H), 1,50-1,44 (m, 2H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 95	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,32 min, m/z 751,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:

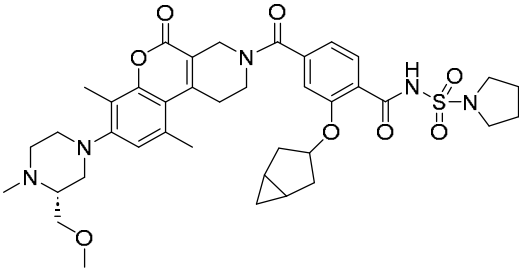
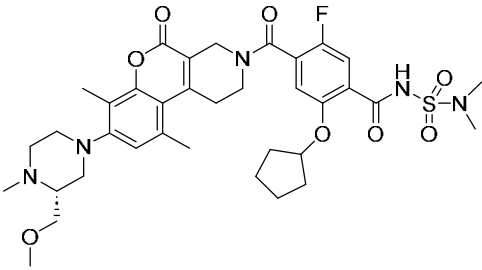
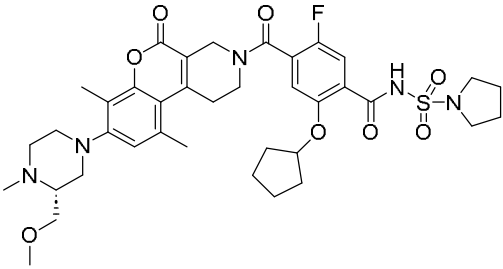
	c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 75 y 6	12,31 (br s, 1H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,60-4,38 (m, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,56-3,54 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 8H), 3,31-3,29 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,58-1,54 (m, 2H), 0,65-0,61 (m, 1H), 0,55-0,50 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 96	(<i>R</i>)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 48 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,38 min, m/z 721,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (br s, 1H), 7,35 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,79-6,76 (m, 2H), 4,46 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,44-3,41 (m, 4H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,19 (br s, 6H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,91 (br s, 4H), 1,87-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 97	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 78 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,73 min, m/z 765,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,65 (br s, 1H), 7,18-7,15 (m, 1H), 6,89-6,79 (m, 2H), 4,61-4,37 (m, 1H), 4,18-4,15 (m, 3H), 3,86 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,44-3,34 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (br s, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,84-1,80 (m, 4H), 1,74-1,68 (m, 4H), 1,45-1,40 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.

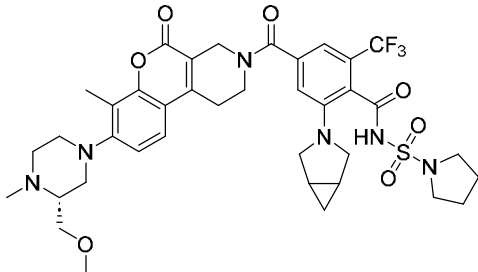
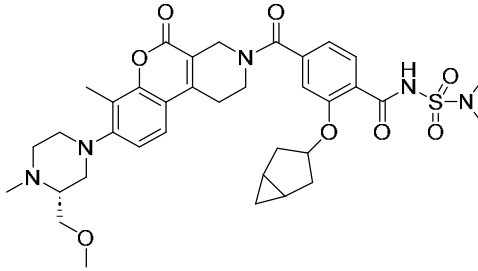
Ejemplo 98	(<i>R</i>)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 72 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,51 min, m/z 739,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,88 (br s, 1H), 7,44-7,38 (m, 1H), 7,13-7,10 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,59-4,41 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,34 (br s, 1H), 3,33-3,30 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,93-1,87 (m, 4H), 1,84-1,80 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 99	(<i>R</i>)-2-((4,4-difluorociclohexil)oxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 40 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,28 min, m/z 786,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,53-7,51 (m, 1H), 7,30-7,10 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,82 (br s, 1H), 4,48-4,29 (m, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,39-3,39 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,14-3,01 (m, 2H), 2,88-2,58 (m, 6H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,15 (m, 4H), 1,91-1,90 (m, 8H), 1,85-1,82 (m, 4H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 100	2-((adamantan-2-il)oxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 41 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,92 min, m/z 774,4 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,59-7,53 (m, 1H), 7,27-7,08 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,47-4,28 (m, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,49 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,21-3,21 (m, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,86 (s, 6H), 2,68-2,59 (m, 6H), 2,42-2,39 (m, 1H), 2,30-2,28 (m, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 2,12 (br s, 4H), 1,91-1,71

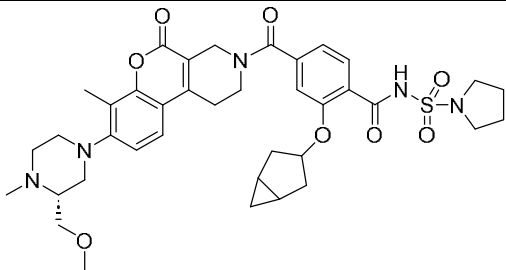
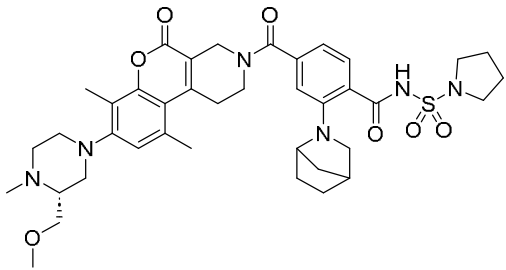
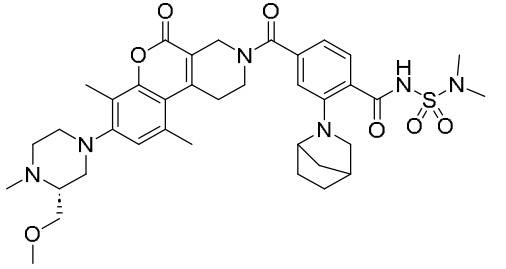
		(m, 10H), 1,52-1,49 (m, 2H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 101	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 43 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,08 min, m/z 775,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,82 (br s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,49 (s, 1H), 7,36 (s, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,38 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,98 (br s, 2H), 2,93-2,83 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,87-1,86 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 4H), 1,56 (br s, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 102	<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-((<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 65 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,75 min, m/z 709,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,56 (br s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,08-7,00 (m, 1H), 6,98-6,89 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,50-4,44 (m, 1H), 4,32-4,31 (m, 1H), 3,91-3,71 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,34 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,97 (br s, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,44-2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 4H), 1,92 (br s, 1H), 1,78 (br s, 1H), 1,60-1,56 (m, 1H), 1,10 (br s, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 103	<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-((<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,75 min, m/z 709,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,58 (br s, 1H), 7,56-7,51 (m, 1H), 7,08-6,89 (m, 2H), 6,85 (s, 1H),

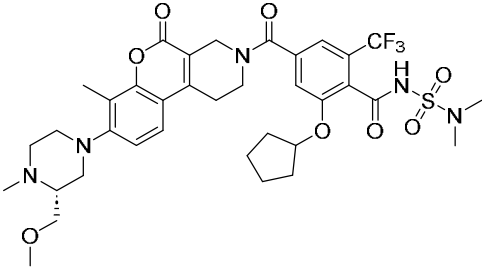
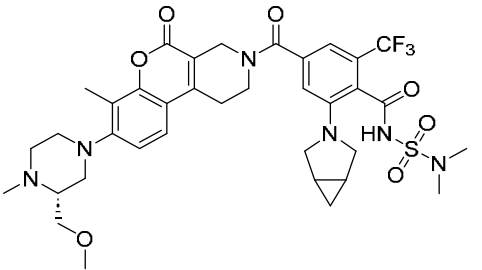
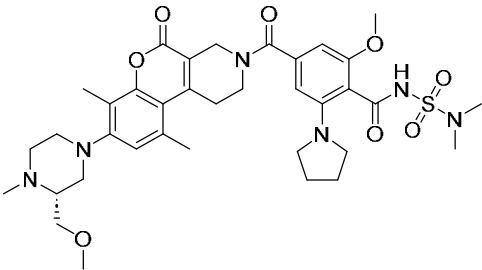
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 66 y 6	4,54-4,30 (m, 2H), 3,91-3,71 (m, 2H), 3,57-3,45 (m, 3H), 3,34 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 4H), 1,92 (br s, 1H), 1,80-1,77 (m, 1H), 1,60-1,57 (m, 1H), 1,10 (br s, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 104	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 97 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,07 min, m/z 772,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,89 (br s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 4,48 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,59-3,57 (m, 4H), 3,42 (br s, 1H), 3,32-3,28 (m, 6H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,96-2,85 (m, 4H), 2,70-2,68 (m, 2H), 2,42 (br s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,60 (br s, 2H), 1,46 (s, 3H), 1,42 (br s, 2H), 0,85 (br s, 2H), 0,61-0,56 (m, 1H), 0,41 (br s, 1H).
Ejemplo 105	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-6-cloro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pyrrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 94 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,12 min, m/z 753,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,98 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,08 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,67 (s, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,59-3,54 (m, 4H), 3,45 (br s, 4H), 3,38 (br s, 1H), 3,33 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,87-2,85 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,47 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,65-1,64 (m, 2H), 0,66-0,65 (m, 1H), 0,24 (br s, 1H).
Ejemplo 106	(R)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,87 min, m/z 709,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

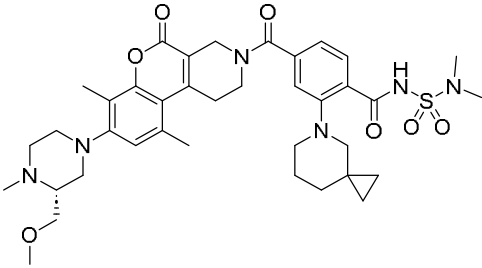
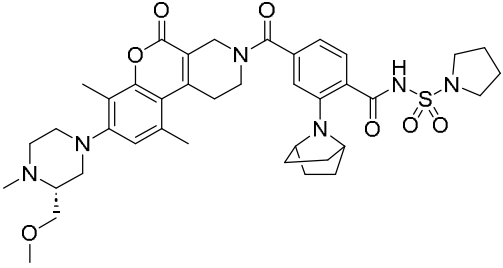
	5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metil-6-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 96 y 6	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,78 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,63-6,59 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,80 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 5H), 3,26 (s, 3H), 3,19-3,12 (m, 3H), 3,06-3,02 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,28 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 3H), 1,89 (br s, 4H).
Ejemplo 107	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 44 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,53 min, m/z 790,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,86 (br s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,51-4,28 (m, 2H), 3,94 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,42-3,40 (m, 4H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,06-2,98 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,3-2,25 (m, 6H), 1,87-1,84 (m, 6H), 1,75-1,72 (m, 4H), 1,57 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 108	2-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida. Mezcla de diastereómeros cis/trans 83/17.  Sintetizada a partir de los Intermedios 38 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,73 min, m/z 722,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,35 (br s, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 7,26-7,03 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,03-4,67 (m, 1H), 4,48-4,28 (m, 2H), 3,83 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,34 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,88-2,86 (m, 6H), 2,83-2,79 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 4H), 2,24-2,19 (m, 4H), 1,96-1,90 (m, 2H), 1,34 (br s, 2H), 0,56-0,17 (m, 2H). Mezcla de diastereómeros y rotámeros.
Ejemplo 109	2-(biciclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-(8-((<i>R</i>)-3-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr =

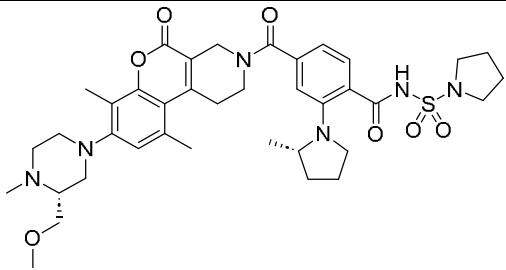
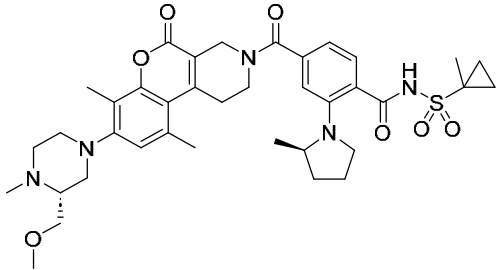
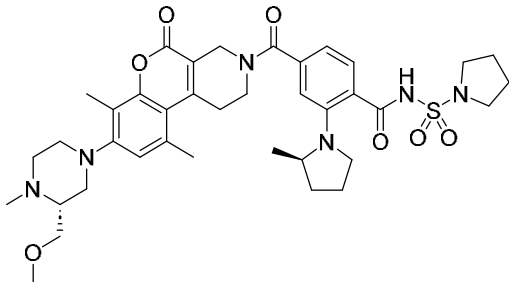
	(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida Mezcla de diastereómeros cis/trans 90/10.  Sintetizada a partir de los Intermedios 39 y 6	8,67 min, m/z 748,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 7,54-7,47 (m, 1H), 7,29-7,02 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 5,01-4,67 (m, 1H), 4,48-4,28 (m, 2H), 3,83 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,53 (br s, 1H), 3,49-3,43 (m, 4H), 3,30 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,36-2,19 (m, 8H), 1,95-1,86 (m, 6H), 1,33 (br s, 2H), 0,51-0,17 (m, 2H). Mezcla de diastereómeros y rotámeros.
Ejemplo 110	(R)-2-(ciclopentiloxi)-N(N,N-dimetilsulfamoil)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 164 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,13 min, m/z 728,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,47-7,44 (m, 1H), 7,26-7,15 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,98-4,92 (m, 1H), 4,52-4,52 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,87 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,47-3,47 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,15-3,03 (m, 3H), 2,86-2,80 (m, 8H), 2,69-2,61 (m, 6H), 2,33 (s, 3H), 2,27-2,20 (m, 3H), 1,91-1,70 (m, 7H), 1,58-1,57 (m, 2H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 111	(R)-2-(ciclopentiloxi)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 165 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,51 min, m/z 754,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,44-7,44 (m, 1H), 7,24-7,13 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,97-4,91 (m, 1H), 4,52-4,52 (m, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,87 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,40-3,39 (m, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,14-3,01 (m, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,69-2,59 (m, 6H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,91-1,67 (m, 10H), 1,58-1,57

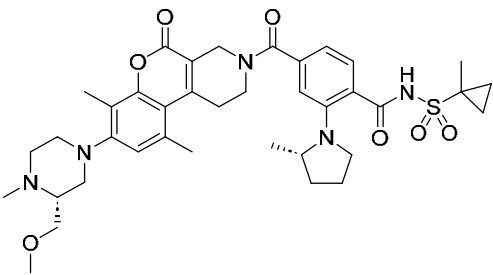
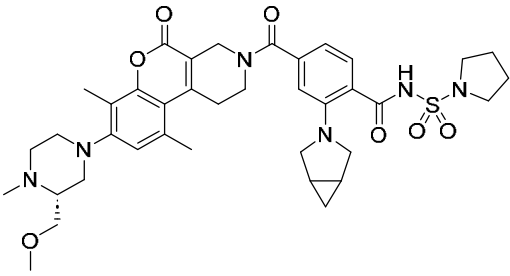
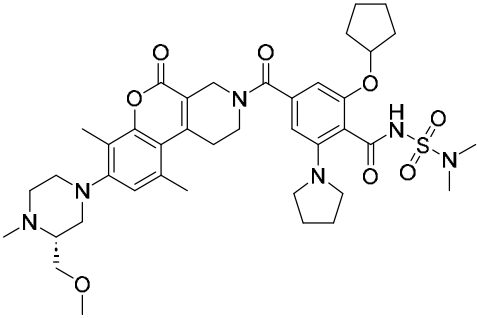
		(m, 2H). Un protón intercambiable no observado. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 112	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 98 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,49 min, m/z 787,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (br s, 1H), 7,59-7,54 (m, 1H), 7,14-7,07 (m, 3H), 4,48 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 4H), 3,39-3,33 (m, 6H), 3,30 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,95 (br s, 2H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,61 (br s, 2H), 0,62-0,60 (m, 1H), 0,40 (br s, 1H).
Ejemplo 113	2-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida. Mezcla de diastereómeros cis/trans 76/24.  Sintetizada a partir de los Intermedios 38 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,55 min, m/z 708,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,32 (br s, 1H), 7,59-7,48 (m, 2H), 7,22-7,02 (m, 3H), 5,01-4,66 (m, 1H), 4,49-4,27 (m, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,96 (br s, 2H), 2,90-2,88 (m, 6H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 5H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,34 (br s, 2H), 0,55-0,17 (m, 2H). Mezcla de diastereómeros y rotámeros.
Ejemplo 114	2-(bicyclo[3.1.0]hexan-3-iloxi)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida. Mezcla de diastereómeros cis/trans 85/15.	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,45 min, m/z 734,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,23-7,00 (m, 3H), 5,00-4,69 (m, 1H), 4,49-4,27 (m, 2H), 3,93 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 4H), 3,36 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,96 (br s, 2H), 2,86-2,81

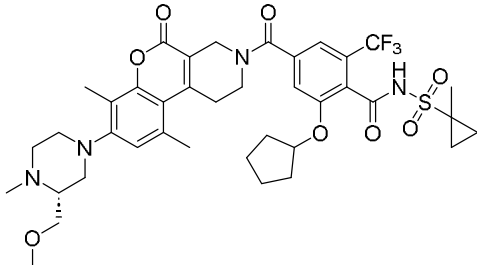
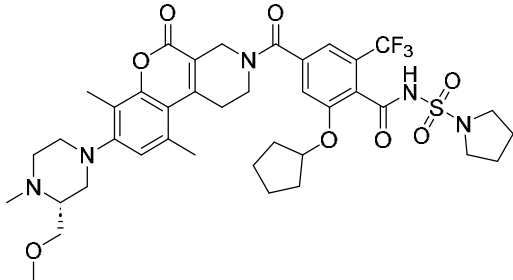
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 39 y 5	(m, 2H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 8H), 1,93-1,86 (m, 6H), 1,33 (br s, 2H), 0,50-0,16 (m, 2H). Mezcla de diastereómeros y rotámeros.
Ejemplo 115	2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 67 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,59 min, m/z 747,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,77 (br s, 1H), 7,32-7,31 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 4,48-4,40 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 3H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,54 (br s, 1H), 2,41-2,39 (m, 3H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,89-1,80 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 4H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,23 (br s, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 116	2-(2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)-<i>N,N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 68 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,03 min, m/z 721,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,74 (br s, 1H), 7,33-7,32 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,81-6,68 (m, 2H), 4,52-4,45 (m, 1H), 4,30-4,19 (m, 2H), 3,82 (br s, 1H), 3,57-3,49 (m, 3H), 3,36 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,87 (s, 6H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,56 (br s, 1H), 2,45-2,40 (m, 3H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,71-1,64 (m, 4H), 1,50-1,48 (m, 1H), 1,23 (br s, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 117	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-<i>N,N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr =

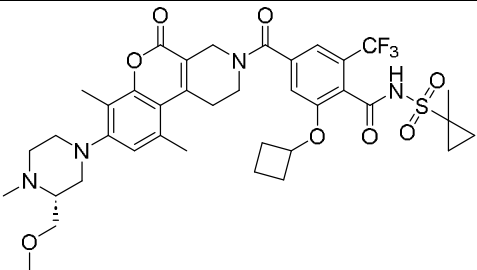
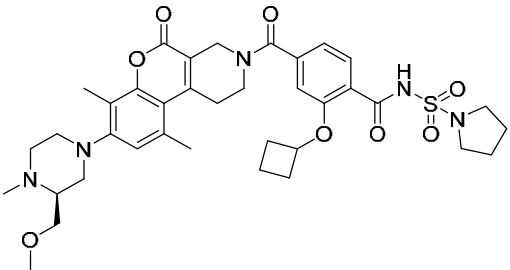
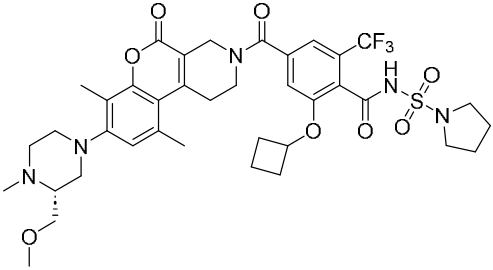
	(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 45 y 5	7,10 min, m/z 764,0 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,81 (br s, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 7,50 (br s, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 5,04 (br s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,38 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,98 (br s, 2H), 2,85-2,80 (m, 8H), 2,65 (t, J = 10,6 Hz, 1H), 2,50 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 1,88-1,87 (m, 2H), 1,77-1,74 (m, 4H), 1,57 (br s, 2H).
Ejemplo 118	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-N(N,N-dimetilsulfamoil)-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 99 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,21 min, m/z 761,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,76 (br s, 1H), 7,56-7,54 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 3H), 4,48 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,60-3,55 (m, 4H), 3,40 (br s, 1H), 3,34-3,29 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,95-2,90 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 7H), 2,68-2,66 (m, 1H), 2,58-2,55 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,61-1,60 (m, 2H), 0,62-0,57 (m, 1H), 0,39-0,38 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 119	(R)-N(N,N-dimetilsulfamoil)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-6-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 95 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,14 min, m/z 725,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,44-6,40 (m, 1H), 6,35-6,33 (m, 1H), 4,56-4,32 (m, 2H), 3,79-3,76 (m, 4H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,33-3,26 (m, 8H), 3,19 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,03-3,01 (m, 1H), 2,89 (s, 6H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,41-2,38 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,88 (br s, 4H). Mezcla de rotámeros.

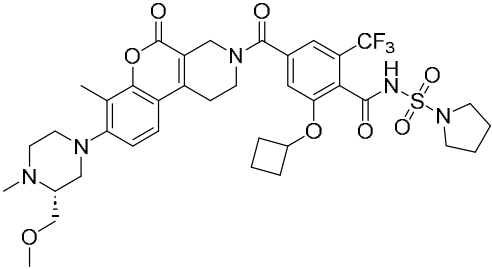
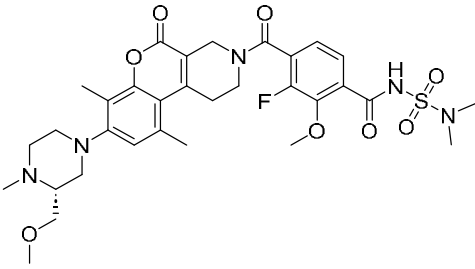
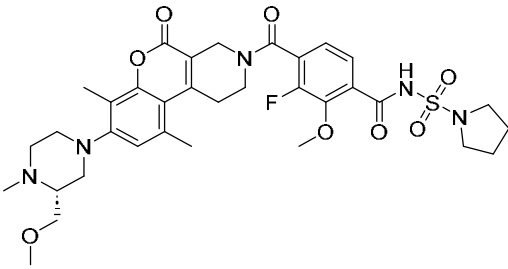
Ejemplo 120	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(5-azaespiro[2.5]octan-5-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 69 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 9,56 min, m/z 735,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 14,82 (br s, 1H), 8,10-8,08 (m, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,50-7,43 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49-4,26 (m, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,08-3,02 (m, 3H), 2,90 (br s, 7H), 2,86-2,78 (m, 3H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,39 (br s, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,87 (br s, 2H), 1,44 (br s, 2H), 0,48 (br s, 2H), 0,40 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 121	(<i>R</i>)-2-(7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 123	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,17 min, m/z 747,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,66 (br s, 1H), 7,41 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,07-7,03 (m, 1H), 6,98-6,94 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,11-4,07 (m, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,44-3,41 (m, 4H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H), 1,73 (br s, 4H), 1,44 (br s, 4H).
Ejemplo 122	4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-((<i>S</i>)-2-metilpirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,62 min, m/z 735,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,59 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,07-6,89 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 5H), 3,33 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,83-2,78

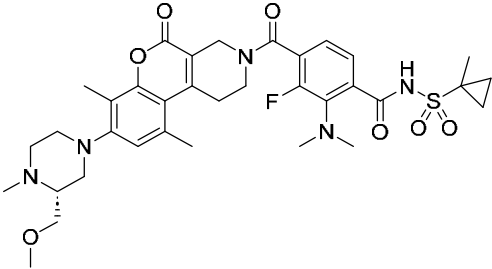
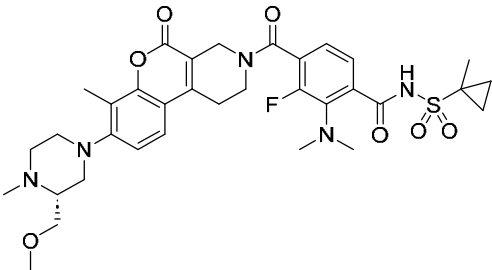
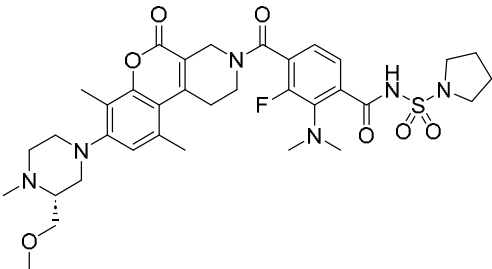
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 124	(m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,13 (m, 4H), 1,91-1,74 (m, 6H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,09 (br s, 3H).
Ejemplo 123	4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-2-((<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 127	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,58 min, m/z 720,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,78 (br s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,11-6,91 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,55-4,31 (m, 2H), 3,92-3,70 (m, 2H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 4H), 1,92-1,91 (m, 1H), 1,79 (br s, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,54-1,47 (m, 4H), 1,45-1,39 (m, 1H), 1,11 (br s, 3H), 0,97-0,90 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 124	4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-((<i>R</i>)-2-metilpirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 126	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,61 min, m/z 735,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,57 (br s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,07-6,89 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 2H), 3,92-3,69 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,47-3,41 (m, 5H), 3,31 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-2,95 (m, 2H), 2,84-2,78 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 4H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 4H), 1,91-1,78 (m, 6H), 1,60-1,55 (m, 1H), 1,09 (br s, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 125	4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,54 min, m/z 720,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ:

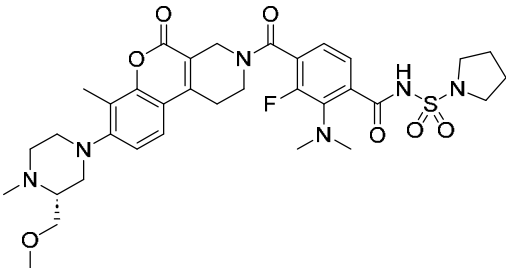
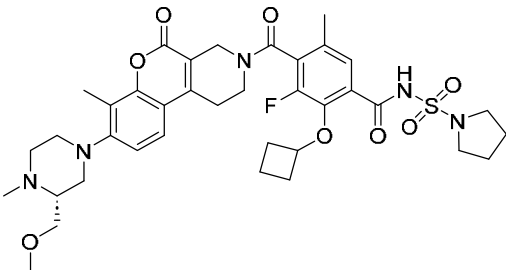
	metilciclopropil)sulfonil)-2-((S)-2-metilpirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 125	12,79 (br s, 1H), 7,58-7,53 (m, 1H), 7,11-6,92 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,50-4,31 (m, 2H), 3,90-3,70 (m, 2H), 3,57-3,44 (m, 3H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-2,98 (m, 2H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 4H), 1,92-1,91 (m, 1H), 1,79-1,75 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 1H), 1,52-1,46 (m, 4H), 1,43-1,39 (m, 1H), 1,10 (br s, 3H), 0,97-0,90 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 126	2-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 128	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,62 min, m/z 733,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,83 (br s, 1H), 7,29 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,85-6,81 (m, 3H), 4,46-4,29 (m, 2H), 3,81 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,49-3,43 (m, 7H), 3,34 (br s, 1H), 3,26-3,24 (m, 4H), 3,19-3,12 (m, 4H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,64 (br s, 2H), 0,64-0,63 (m, 1H), 0,31 (br s, 1H).
Ejemplo 127	(R)-2-(ciclopentiloxi)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-6-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 131	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,61 min, m/z 779,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,67 (br s, 1H), 6,84 (s, 1H), 6,41-6,36 (m, 1H), 6,30-6,29 (m, 1H), 4,94-4,82 (m, 1H), 4,45 (br s, 1H), 4,33 (br s, 1H), 3,80 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 1H), 3,30-3,23 (m, 7H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,88 (s, 6H), 2,83-2,78 (m, 2H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,40-2,38 (m, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,88 (br s, 6H), 1,75-1,72 (m,

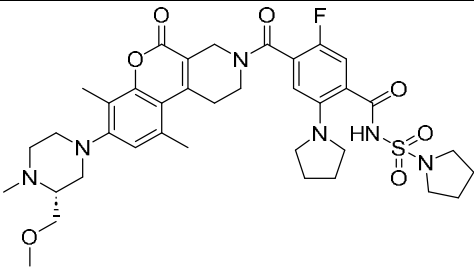
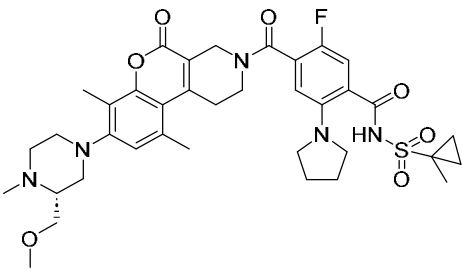
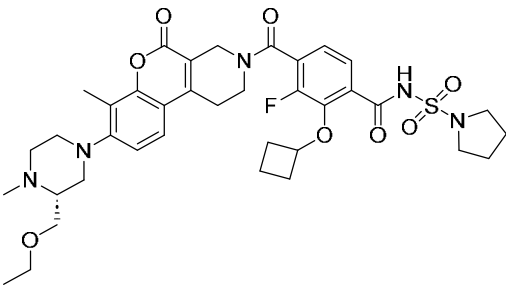
		4H), 1,54 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 128	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 43	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,26 min, m/z 789,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,84 (br s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,37-7,36 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,06-5,05 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,58-3,51 (m, 2H), 3,33 (br s, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,88 (br s, 2H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,57 (br s, 2H), 1,50 (s, 3H), 1,42 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H).
Ejemplo 129	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonyl)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 44	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,73 min, m/z 804,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,86 (br s, 1H), 7,52-7,50 (m, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07-5,04 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,41 (br s, 4H), 3,36 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,44-2,40 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 6H), 1,75-1,72 (m, 4H), 1,58 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 130	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-6-(trifluorometil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,10 min, m/z 775,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,80 (br s, 1H), 7,39 (br s, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,90-4,89 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,55 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,40-3,38 (m,

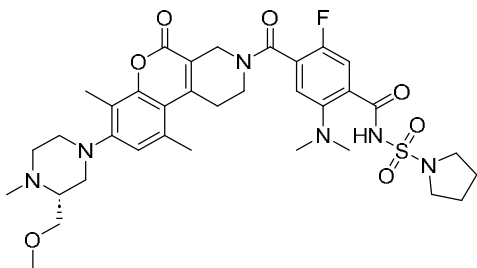
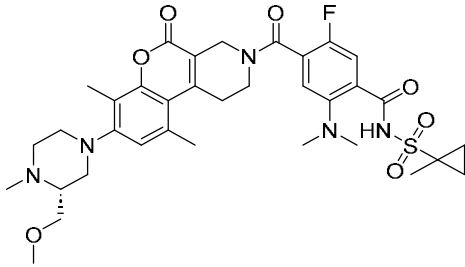
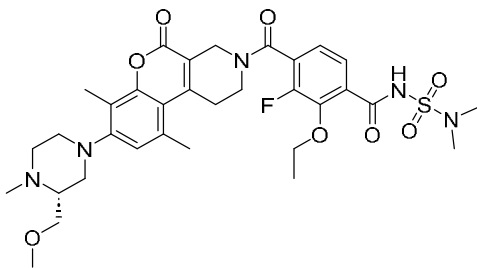
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 129	¹H), 3,28 (s, 3H), 3,21-3,15 (m, 3H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,93-2,91 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,69 (br s, 2H), 2,65-2,56 (m, 4H), 2,44-2,38 (m, 5H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,10-2,05 (m, 2H), 1,81-1,79 (m, 1H), 1,63-1,60 (m, 1H), 1,53 (s, 3H), 1,43 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H).
Ejemplo 131	(S)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 166 y 10	UPLC (Sistema 3, Método K) Tr = 4,19 min, m/z 722,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,32 (br s, 1H), 7,51 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,84-4,76 (m, 1H), 4,44 (br s, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,79 (br s, 1H), 3,51 (dd, J = 10,1, 4,1 Hz, 1H), 3,45-3,39 (m, 5H), 3,32-3,29 (m, 1H), 3,22 (s, 3H), 3,16 (br s, 2H), 3,10-3,04 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,80-2,75 (m, 2H), 2,64-2,55 (m, 4H), 2,38-2,36 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 2,19-2,15 (m, 3H), 2,07-2,03 (m, 2H), 1,87-1,76 (m, 5H), 1,63-1,58 (m, 1H).
Ejemplo 132	(R)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 130	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,42 min, m/z 790,0 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,86 (br s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,91-4,87 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,43 (m, 5H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,45 (br s, 4H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,06-2,01 (m, 2H), 1,88-1,80 (m, 5H), 1,65-1,60 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 133	(R)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,26 min, m/z 775,9 (M+H)⁺ (ES)⁺.

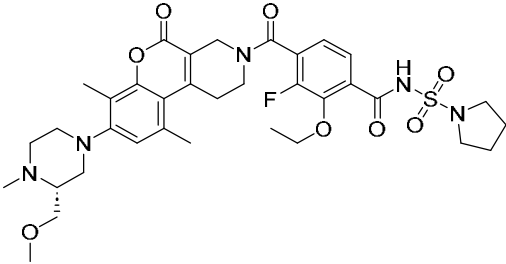
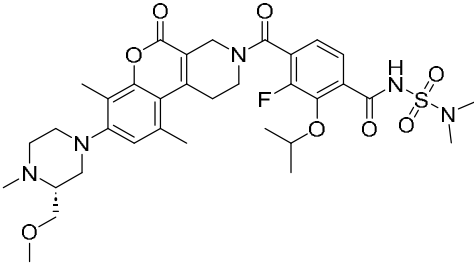
	tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 5 y 130	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,86 (br s, 1H), 7,58-7,52 (m, 1H), 7,40-7,39 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,08 (d, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,88-4,87 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,94 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 4H), 3,34 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,99-2,96 (m, 2H), 2,85-2,82 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 4H), 2,33 (s, 3H), 2,30-2,25 (m, 3H), 2,05-2,01 (m, 2H), 1,86-1,79 (m, 5H), 1,64-1,61 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 134	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 153	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,60 min, <i>m/z</i> 674,80 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,34-7,32 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,94-3,87 (m, 4H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 2H), 3,28-3,06 (m, 8H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,88-2,86 (m, 1H), 2,82-2,81 (m, 6H), 2,69-2,62 (m, 6H), 2,41 (br s, 2H), 2,24-2,20 (m, 3H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 135	(<i>R</i>)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 154	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,70 min, <i>m/z</i> 700,7 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,33-7,31 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,34 (m, 10H), 3,23-3,04 (m, 4H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 5H), 2,36 (br s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,82 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 136	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,88 min, <i>m/z</i> 698,4 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (ES)⁺.

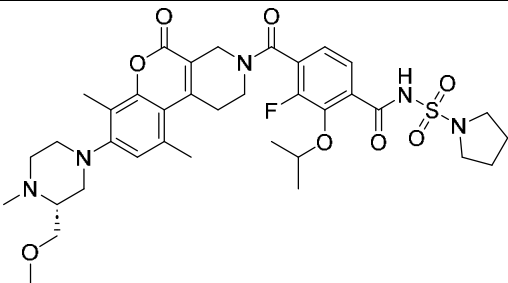
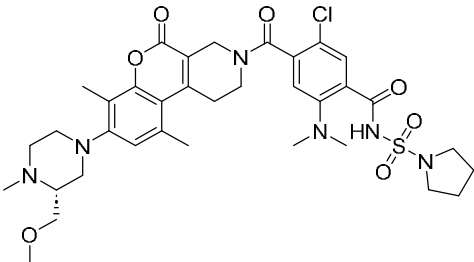
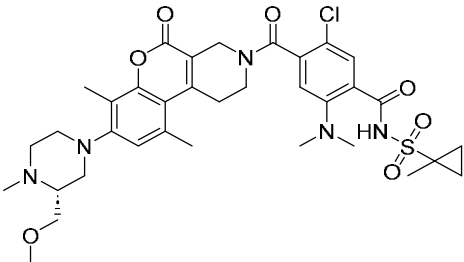
	5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 104	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,81 (br s, 1H), 7,52-7,45 (m, 1H), 7,33-7,21 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,55-4,45 (m, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,86-2,85 (m, 4H), 2,81 (m, 3H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,55 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,51 (m, 3H), 1,45-1,43 (m, 2H), 0,93-0,91 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 137	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 5 y 104	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,88 min, m/z 684,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,86 (br s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,31-7,21 (m, 1H), 7,011-7,06 (m, 1H), 4,54-4,52 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,98-3,97 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 2H), 2,91-2,90 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 7H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,55 (br s, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,52-1,51 (m, 3H), 1,46-1,43 (m, 2H), 0,92 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 138	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 105	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,79 min, m/z 713,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,73 (br s, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,36-7,24 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,61-4,42 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,54-3,51 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 5H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 8H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,86-1,85 (m,

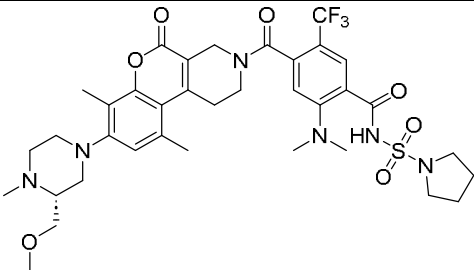
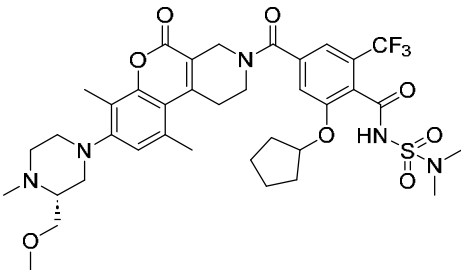
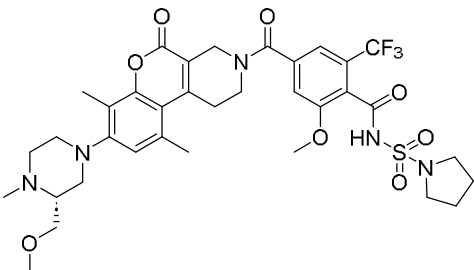
		4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 139	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 5 y 105	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,47 min, m/z 699,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,75 (br s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,55-4,52 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,37-3,33 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,90-2,85 (m, 3H), 2,83-2,78 (m, 6H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 140	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-5-metil-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 5 y 132	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,43 min, m/z 740,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,51 (br s, 1H), 7,60-7,49 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,11-7,06 (dd, J = 10,8, 8,4 Hz, 1H), 4,66-4,49 (m, 2H), 4,10-3,91 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 1H), 3,43-3,37 (m, 5H), 3,34 (br s, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,09-3,01 (m, 2H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,57 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,17-2,03 (m, 4H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,49-1,40 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 141	(<i>R</i>)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(pirrolidin-1-il)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,01 min, m/z 739,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,91 (br s, 1H), 7,27-7,24 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 6,80-6,71 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,47-3,46 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (br s, 1H), 3,17-3,13 (m, 6H),

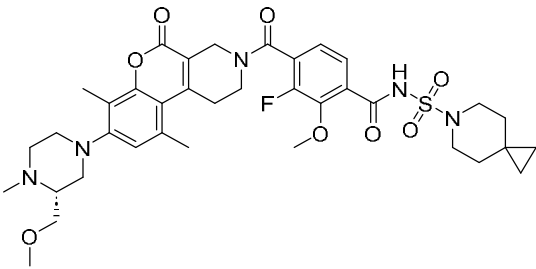
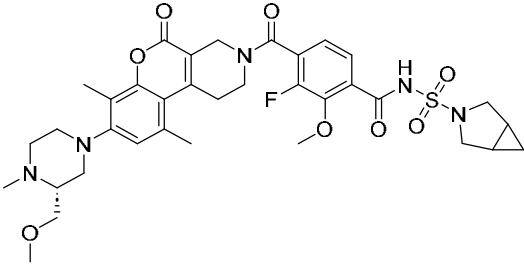
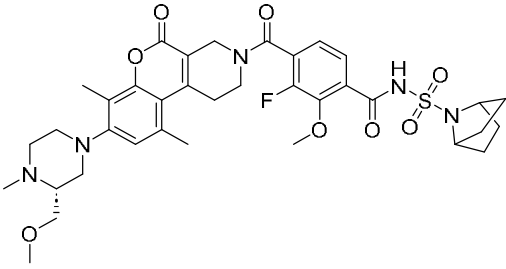
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 137	3,05-3,02 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 8H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 142	(<i>R</i>)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-2-(pirrolidin-1-il)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 136	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,91 min, m/z 724,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,89 (br s, 1H), 7,26-7,23 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 6,80-7,1 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,15 (m, 7H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,59-2,53 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,90-1,89 (m, 4H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (br s, 2H), 0,90-0,88 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 143	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(etoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 140	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,31 min, m/z 740,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,63-3,59 (m, 1H), 3,56-3,53 (m, 1H), 3,50-3,38 (m, 7H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,89-2,84 (m, 3H), 3,68-2,63 (m, 1H), 2,52 (br s, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 5H), 2,13-2,07 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,71-1,68 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,13-1,09 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 144	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,66 min, m/z 713,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

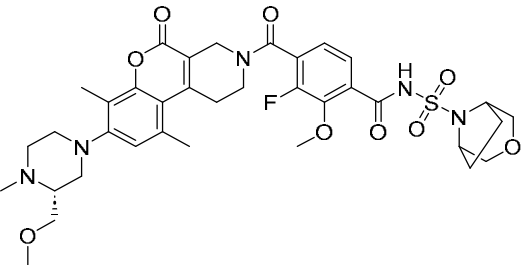
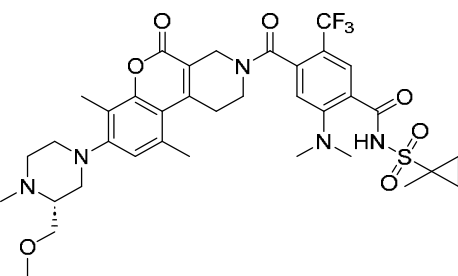
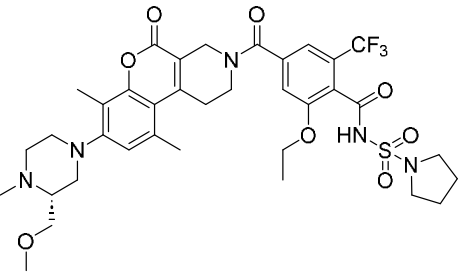
	5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 134	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,00 (br s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46-7,31 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 5H), 3,36 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,78-7,75 (m, 6H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 145	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 135	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,88 min, m/z 698,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,33 (br s, 1H), 7,55-7,33 (m, 2H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,80 (d, J = 13,2 Hz, 6H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,50 (s, 3H), 1,45-1,42 (m, 2H), 0,91-0,89 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 146	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 160	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,73 min, m/z 688,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-<i>d</i>₃) δ: 7,78-7,72 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,41-4,30 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,03 (m, 4H), 2,95 (s, 6H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,33-2,23 (m, 6H), 1,48-1,41 (m, 3H). Un protón

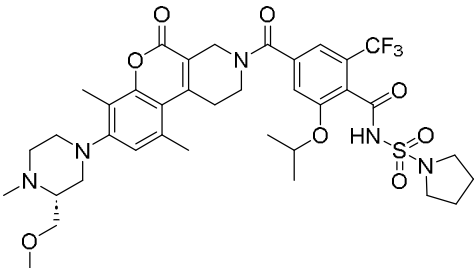
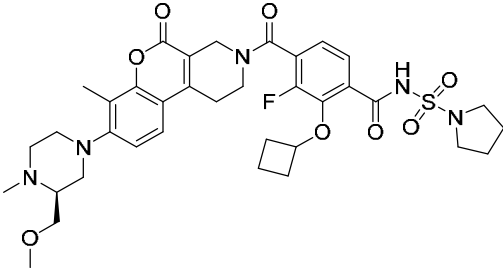
		intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 147	(<i>R</i>)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 161	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,85 min, m/z 714,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,79-7,73 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,41-4,32 (m, 2H), 4,20 (br s, 1H), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,53-3,47 (m, 5H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 6H), 1,92-1,88 (m, 4H), 1,48-1,42 (m, 3H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 148	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 162	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,81 min, m/z 702,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,80-7,74 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 4,80-4,69 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,91 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,22-3,03 (m, 4H), 2,95-2,95 (m, 6H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,33-2,24 (m, 6H), 1,41-1,36 (m, 6H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 149	(<i>R</i>)-3-fluoro-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,95 min, m/z 728,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,81-7,75 (m, 1H), 7,25-7,18 (m, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 4,82-4,69 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,58-3,47 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,02 (m, 4H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,67-2,60 (m, 4H), 2,47-2,41

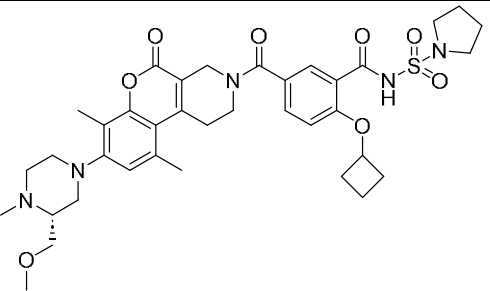
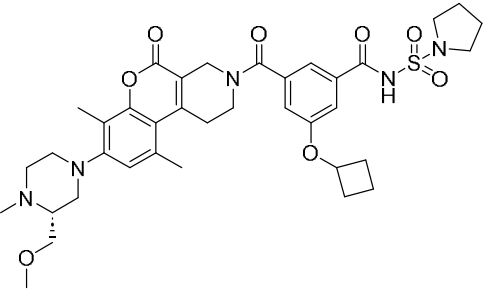
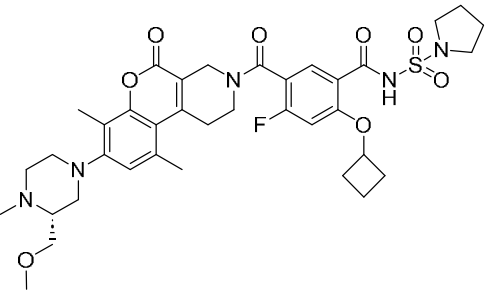
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 163	(m, 2H), 2,32-2,23 (m, 6H), 1,92-1,88 (m, 4H), 1,41-1,37 (m, 6H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 150	(<i>R</i>)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 111	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,52 min, m/z 729,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,10 (br s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,13-7,02 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,66-4,36 (m, 1H), 4,10 (br s, 1H), 3,99-3,74 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,12 (m, 3H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 6H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 151	(<i>R</i>)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 112	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,98 min, m/z 714,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,09 (br s, 1H), 7,50-7,45 (m, 1H), 7,12-7,01 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,66-4,37 (m, 1H), 4,11 (br s, 1H), 4,01-3,73 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,45-3,38 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,21-3,05 (m, 4H), 2,99-2,87 (m, 2H), 2,84-2,82 (m, 6H), 2,70-2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,49 (s, 3H), 1,43 (br s, 2H), 0,89 (br s, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 152	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-5-(trifluorometil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,23 min, m/z 763,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,75 (br s, 1H), 7,60-7,56 (m, 1H), 6,96-6,84 (m, 2H), 4,72-4,13 (m, 2H), 3,98-3,54 (m, 2H), 3,42-3,37

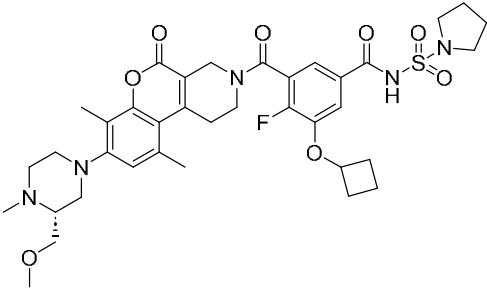
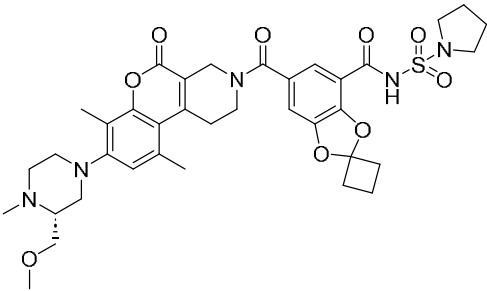
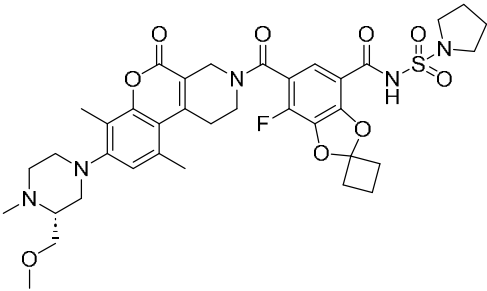
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 108	(m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,21-2,98 (m, 4H), 2,94-2,93 (m, 6H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 153	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxy)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 45	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,93 min, m/z 778,0 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,79 (br s, 1H), 7,51 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 5,07-5,06 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,38-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 8H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,49 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,89-1,88 (m, 2H), 1,78-1,74 (m, 4H), 1,58 (br s, 2H).
Ejemplo 154	(<i>R</i>)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 100	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,86 min, m/z 750,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (br s, 1H), 7,55-7,53 (m, 1H), 7,44-7,42 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,91 (br s, 3H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,43-3,41 (m, 4H), 3,38-3,33 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,22 (br s, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,69-2,63 (m, 4H), 2,49 (br s, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,88-1,85 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 155	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-c]piridin-3-	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,07 min, m/z 738,8 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,71-7,65 (m, 1H), 7,24-7,17 (m,

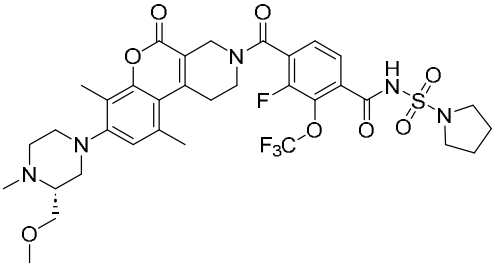
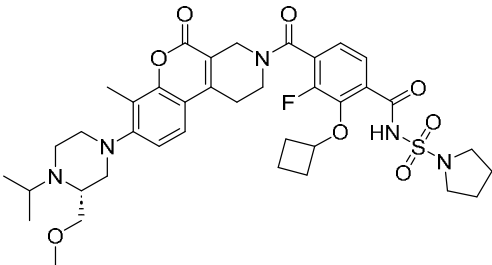
	carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 155	¹H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,11-4,06 (m, 3H), 3,91 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,62-3,58 (m, 1H), 3,50 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,46-3,38 (m, 5H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,05 (m, 5H), 2,96-2,88 (m, 2H), 2,74-2,68 (m, 2H), 2,61-2,51 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 3H), 1,49-1,46 (m, 4H), 0,36-0,35 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 156	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 156	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,79 min, m/z 711,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,65-7,60 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,08-4,04 (m, 3H), 3,97-3,93 (m, 1H), 3,58-3,48 (m, 6H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 3H), 2,33-2,24 (m, 6H), 1,57 (s, 2H), 0,69-0,64 (m, 1H), 0,38-0,33 (m, 1H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 157	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 152	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,42 min, m/z 726,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,61-7,55 (m, 1H), 7,18-7,11 (m, 1H), 6,78-6,77 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,27 (br s, 2H), 4,15 (br s, 1H), 4,04-4,01 (m, 3H), 3,87 (t, J = 5,3 Hz, 1H), 3,56-3,45 (m, 2H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,25 (s, 3H), 3,18-3,00 (m, 5H), 2,86-2,82 (m, 2H), 2,64-2,57 (m, 6H), 2,45-2,45 (m, 3H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,48-1,46 (br s, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 158	<i>N</i>-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr =

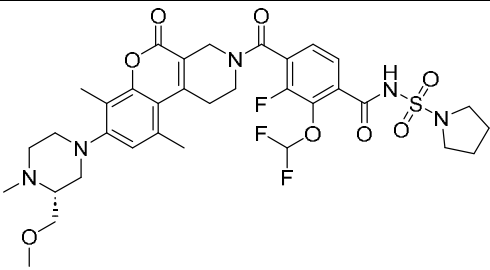
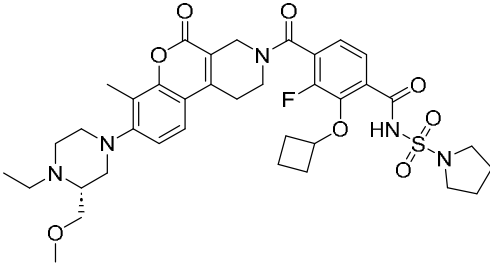
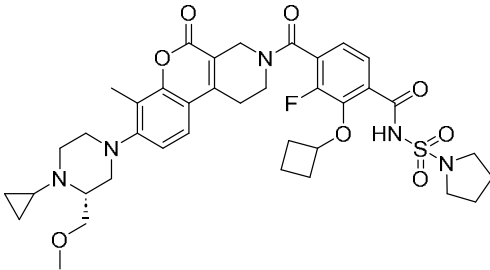
	3-fluoro-2-metoxi-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 157	3,60 min, m/z 740,9 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,58-7,53 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,79-6,78 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (br s, 3H), 4,04-4,00 (m, 3H), 3,88 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,68-3,65 (m, 2H), 3,58-3,53 (m, 3H), 3,47 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,37-3,32 (m, 1H), 3,31-3,24 (m, 3H), 3,19-3,01 (m, 5H), 2,87-2,81 (m, 2H), 2,67-2,58 (m, 6H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,03-2,01 (m, 1H) Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 159	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((1-metilciclopropil)sulfonyl)-5-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 109	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,95, m/z 748,5 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,57 (br s, 1H), 7,61-7,57 (m, 1H), 6,92-6,85 (m, 2H), 4,72-4,15 (m, 2H), 3,98-3,56 (m, 2H), 3,43-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 2H), 3,10-3,07 (m, 2H), 3,03-2,94 (m, 7H), 2,86 (br s, 1H), 2,70-2,60 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,47 (s, 3H), 1,42 (br s, 2H), 0,87-0,85 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 160	(<i>R</i>)-2-etoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonyl)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 101	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,06 min, m/z 764,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,87 (br s, 1H), 7,52 (br s, 1H), 7,41-7,40 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 4,19 (br s, 2H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49-3,40 (m, 5H), 3,36-3,34 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,49-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,32 (t, J =

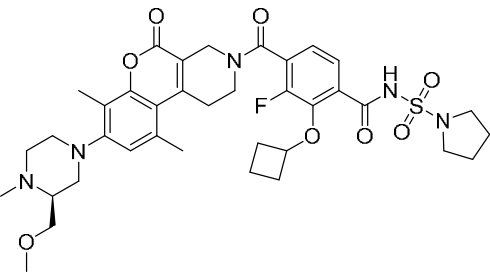
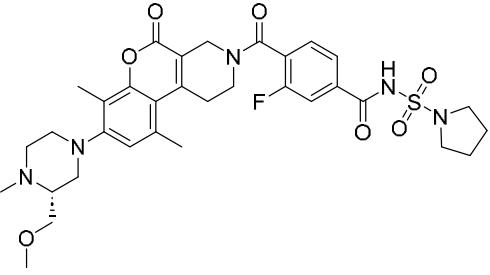
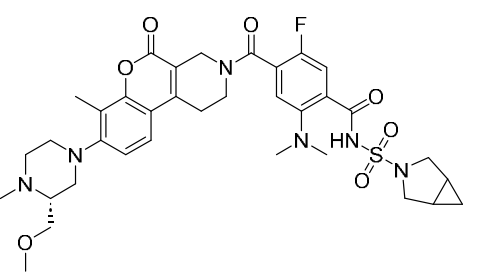
		6,8 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 161	(<i>R</i>)-2-isopropoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonil)-6-(trifluorometil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 102	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,31 min, m/z 778,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,85 (br s, 1H), 7,56 (br s, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,85-4,83 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,15-3,12 (m, 1H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,28 (d, J = 5,6 Hz, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 162	(<i>S</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 106 y 13	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,22 min, m/z 726,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,43-3,36 (m, 6H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,52 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,26-2,18 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 163	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,13 min, m/z 722,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,36 (br s, 1H), 7,64-7,59 (m, 2H), 7,03 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,87-4,83 (m, 1H), 4,40 (br s, 2H), 3,68 (br s, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,45-3,42 (m, 4H), 3,35-3,31

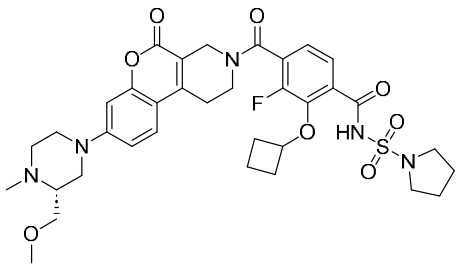
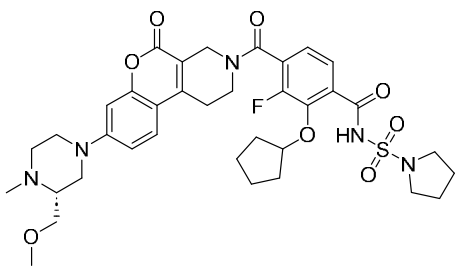
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 113 y 6	(m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,66 (s, 3H), 2,64-2,59 (m, 1H), 2,49-2,41 (m, 4H), 2,30 (s, 3H), 2,21 (s, 3H), 2,18-2,07 (m, 2H), 1,86-1,80 (m, 5H), 1,71-1,63 (m, 1H).
Ejemplo 164	(<i>R</i>)-3-ciclobutoxi-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 114 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,33 min, m/z 722,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,34 (br s, 1H), 7,58 (br s, 1H), 7,46 (t, J = 2,0 Hz, 1H), 7,11 (br s, 1H), 6,86 (br s, 1H), 4,83-4,79 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,58-3,50 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 1H), 3,33 (br s, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,19 (br s, 3H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,71-2,65 (m, 5H), 2,49-2,39 (m, 5H), 2,23-2,20 (m, 3H), 2,09-2,04 (m, 2H), 1,79 (br s, 5H), 1,69-1,65 (m, 1H).
Ejemplo 165	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-fluoro-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 116 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,06 min, m/z 740,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,33 (br s, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 6,98-6,95 (m, 1H), 6,85-6,84 (m, 1H), 4,87-4,84 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,81 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,43-3,41 (m, 4H), 3,34 (br s, 1H), 3,32 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,24-3,21 (m, 1H), 3,14-3,12 (m, 2H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,68-2,59 (m, 4H), 2,50-2,42 (m, 3H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 2,16-2,06 (m, 2H), 1,84-1,82 (m, 5H), 1,69-1,62 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

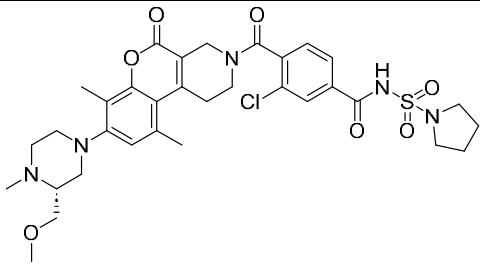
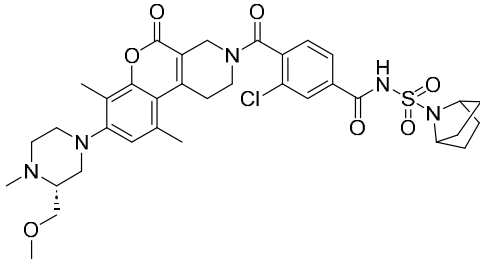
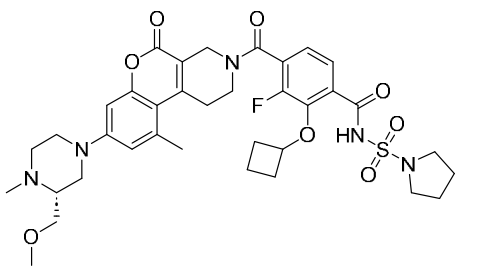
Ejemplo 166	(<i>R</i>)-3-ciclobutoxi-4-fluoro-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 118 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,47 min, m/z 740,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,16 (br s, 1H), 7,62-7,54 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,89-4,86 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,34 (br s, 2H), 3,30 (br s, 7H), 3,23-3,20 (m, 2H), 3,13-3,04 (m, 3H), 2,92-2,77 (m, 4H), 2,70-2,67 (m, 3H), 2,51 (br s, 3H), 2,47 (br s, 2H), 2,25-2,20 (m, 3H), 2,16-2,12 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 5H), 1,73-1,62 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 167	(<i>R</i>)-6-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-4-carboxamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 120 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,31 min, m/z 736,4 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,99 (br s, 1H), 7,34 (s, 1H), 7,19 (s, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,38 (br s, 2H), 3,70-3,56 (m, 3H), 3,46-3,42 (m, 1H), 3,36-3,34 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,20-3,17 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 10H), 2,44 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,87-1,79 (m, 6H).
Ejemplo 168	(<i>R</i>)-4-fluoro-5-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)espiro[benzo[d][1,3]dioxol-2,1'-ciclobutano]-7-carboxamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 122 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,38 min, m/z 754,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10,86 (br s, 1H), 7,37-7,30 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,23 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,59-3,45 (m, 3H), 3,29 (br s, 4H), 3,25 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 2H), 3,13-3,09 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,77-2,63 (m, 10H), 2,48 (br s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,78 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.

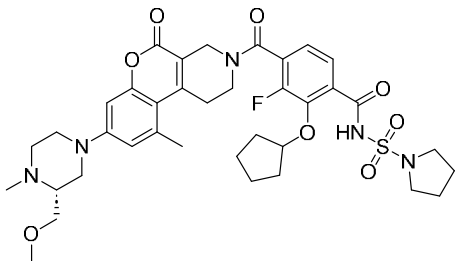
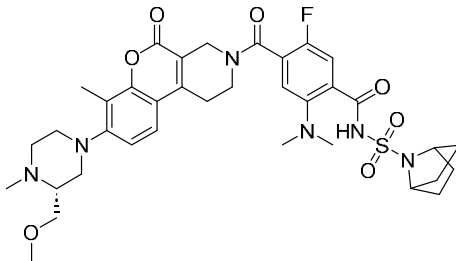
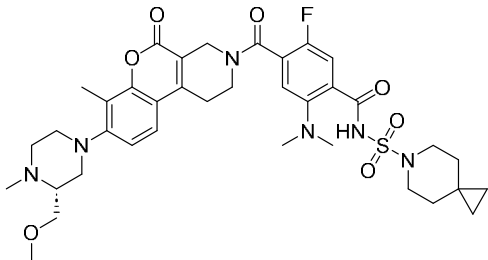
Ejemplo 169	(<i>R</i>)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2-(trifluorometoxi)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 138 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,21 min, m/z 754,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,58-7,52 (m, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,47 (br s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,27 (br s, 5H), 3,21-3,15 (m, 2H), 3,12-3,08 (m, 2H), 3,06-2,97 (m, 1H), 2,91-2,74 (m, 3H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,47 (br s, 2H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,78 (br s, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 170	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(4-isopropil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 145	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,13 min, m/z 754,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,50 (br s, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,57-3,55 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 4H), 3,32-3,27 (m, 4H), 3,12-2,99 (m, 4H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,79-2,74 (m, 1H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,33-2,30 (m, 3H), 2,29-2,18 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H), 1,11-0,99 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 171	(<i>R</i>)-2-(difluorometoxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,07 min, m/z 736,3 (M+H)⁺ (ES)⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,05 (br s, 1H), 7,52-7,05 (m, 3H), 6,87-6,86 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 2H), 3,33-3,32 (m, 6H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,10 (m, 5H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,78-2,62

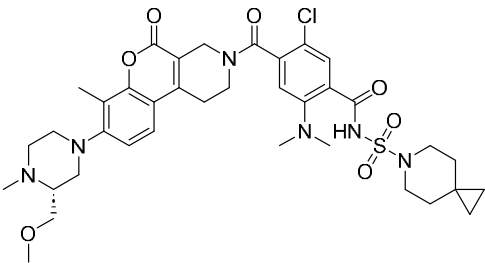
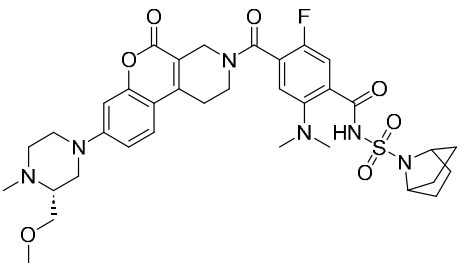
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 141 y 6	(m, 6H), 2,23-2,21 (m, 3H), 1,82-1,79 (m, 4H).
Ejemplo 172	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(4-etil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 143	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,70 min, m/z 740,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,60-3,53 (m, 2H), 3,50-3,46 (m, 1H), 3,42-3,39 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,11-2,99 (m, 3H), 2,96-2,74 (m, 6H), 2,58-2,53 (m, 2H), 2,33-2,18 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,41 (m, 1H), 1,04 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 173	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-4-(8-(4-ciclopropil-3-(metoximetil)piperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 147	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,26 min, m/z 752,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,72 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 7,06 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 4,72-4,64 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,81-3,78 (m, 1H), 3,54-3,49 (m, 2H), 3,44-3,43 (m, 4H), 3,27 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 3,02-3,00 (m, 3H), 2,90 (br s, 1H), 2,82-2,78 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,61-2,57 (m, 1H), 2,33-2,20 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,88-1,87 (m, 4H), 1,81 (br s, 1H), 1,71-1,67 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 0,58-0,57 (m, 1H), 0,46-0,41 (m, 2H), 0,31-0,29

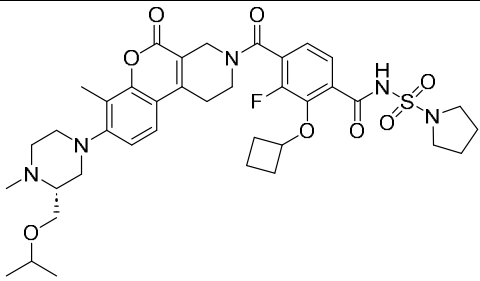
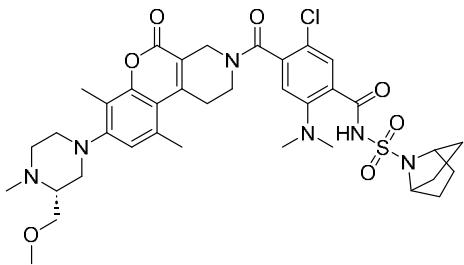
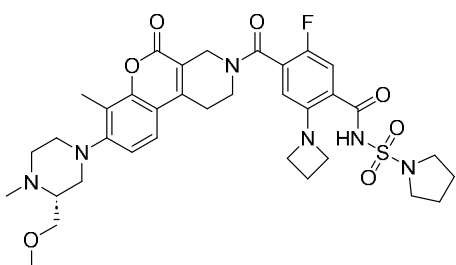
		(m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 174	(S)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 166 y 13	HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,39 min, m/z 740,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,36-7,33 (m, 1H), 7,26-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,73-4,66 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 7H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,20 (m, 5H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,50-1,40 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 175	(R)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 167	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,68 min, m/z 668,3 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,87-7,79 (m, 2H), 7,59-7,49 (m, 1H), 6,90-6,84 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 3,89 (s, 1H), 3,64-3,40 (m, 3H), 3,32 (s, 11H), 3,25-3,11 (m, 5H), 2,92-2,63 (m, 6H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,87-1,77 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 181	N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 169 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,59 min, m/z 711,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,03 (br s, 1H), 7,60-7,48 (m, 2H), 7,42-7,31 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 4H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,77-2,74 (m, 6H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,30-2,26 (m,

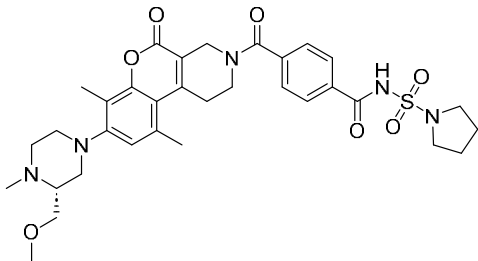
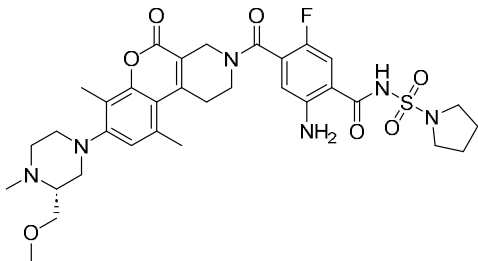
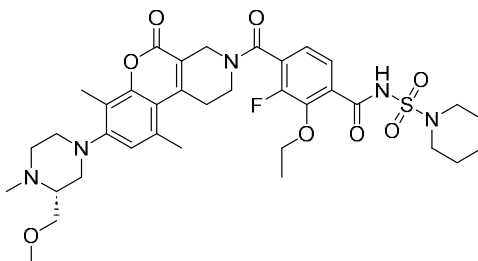
		3H), 1,59 (br s, 2H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,29-0,28 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 182	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 224	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,89 min, m/z 712,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,56 (br s, 1H), 7,58-7,50 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,02-6,97 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 2H), 3,43-3,37 (m, 5H), 3,29-3,28 (m, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 5H), 2,27-2,18 (m, 2H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,86 (br s, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 183	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 14 y 224	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,14 min, m/z 726,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,57 (br s, 1H), 7,58-7,49 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,14 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,87-4,81 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,97-3,94 (m, 1H), 3,82-3,74 (m, 2H), 3,56-3,52 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 5H), 3,29-3,28 (m, 3H), 2,99-2,94 (m, 2H), 2,87-2,84 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 1H), 2,36-2,31 (m, 5H), 1,87-1,83 (m, 4H), 1,79-1,73 (m, 6H), 1,57-1,54 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 184	(<i>R</i>)-3-cloro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,80 min, m/z 685,2 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,06-8,02 (m, 1H), 7,97-7,92 (m, 1H), 7,55-7,47 (m, 1H), 6,94-6,85 (m, 1H), 4,66-4,38 (m, 1H), 4,06 (s,

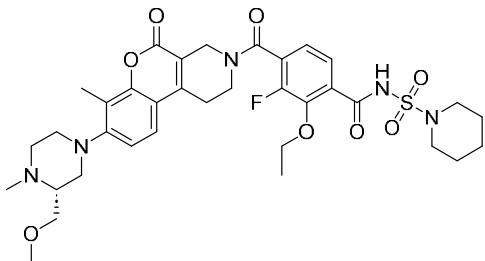
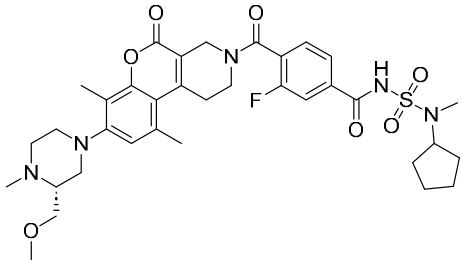
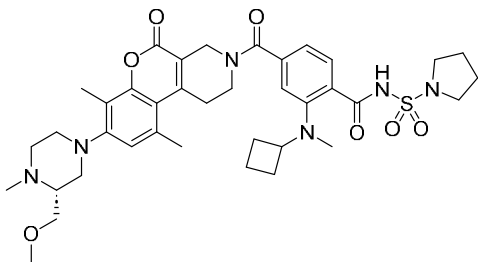
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 190 y 6	¹H), 3,96-3,82 (m, 1H), 3,68-3,47 (m, 2H), 3,38-3,31 (m, 9H), 3,22-3,04 (m, 6H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,69 (s, 2H), 2,61 (s, 2H), 2,25-2,20 (m, 3H), 1,82-1,75 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 185	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-cloro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 191 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,93 min, m/z 711,9 (M-H)⁻ (ES⁻). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,97-7,94 (m, 1H), 7,90-7,86 (m, 1H), 7,51-7,42 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,66-4,38 (m, 1H), 4,11-4,06 (m, 3H), 3,92-3,82 (m, 1H), 3,60-3,46 (m, 2H), 3,42-3,35 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 6H), 2,91-2,84 (m, 5H), 2,70-2,65 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 4H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,91-1,84 (m, 4H), 1,39-1,23 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 186	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-10-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 226	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,05 min, m/z 726,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,51 (br s, 1H), 7,36-7,25 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,69-6,65 (m, 1H), 4,75-4,64 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,13 (s, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,81-3,73 (m, 2H), 3,56-3,51 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 6H), 3,29-3,27 (m, 3H), 3,20 (br s, 1H), 3,11-3,06 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 3H), 2,35-2,31 (m, 5H), 2,18-2,16 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 2H), 1,88-1,85 (m, 4H), 1,74-1,64 (m, 1H), 1,51-1,41 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 187	(<i>R</i>)-2-(ciclopentiloxi)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-10-metil-5-	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,30 min, m/z 740,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

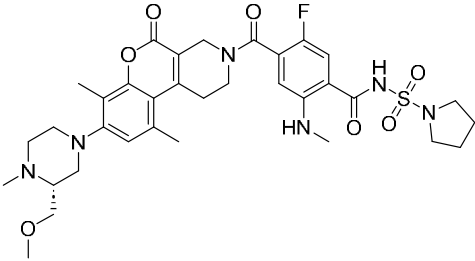
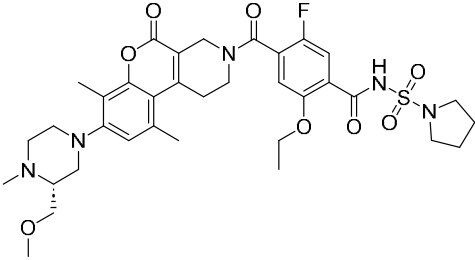
	oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 14 y 226	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,57 (br s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,81-6,79 (m, 1H), 6,69-6,66 (m, 1H), 4,87-4,82 (m, 1H), 4,46 (br s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,80-3,73 (m, 2H), 3,55-3,51 (m, 1H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,43-3,38 (m, 5H), 3,29-3,28 (m, 3H), 3,21 (br s, 1H), 3,11 (m, 1H), 2,96-2,91 (m, 1H), 2,86-2,83 (m, 1H), 2,77-2,71 (m, 1H), 2,66-2,59 (m, 3H), 2,33-2,30 (m, 5H), 1,85-1,74 (m, 10H), 1,59-1,55 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 188	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 170 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,40 min, m/z 725,2 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,97 (br s, 1H), 7,60-7,50 (m, 1H), 7,46-7,41 (m, 1H), 7,37-7,25 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22-4,19 (m, 3H), 3,97 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,94-2,83 (m, 3H), 2,77-2,75 (m, 6H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,84-1,81 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 189	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,28 min, m/z 739,4 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,08 (br s, 1H), 7,60-7,49 (m, 2H), 7,44-7,33 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,98 (br s, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 3,00 (br s, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,79-2,76 (m, 6H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s,

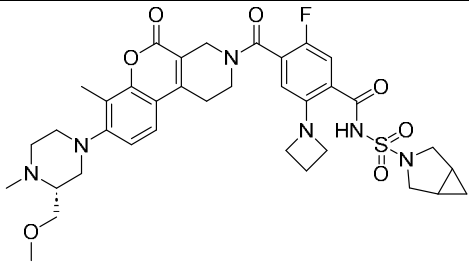
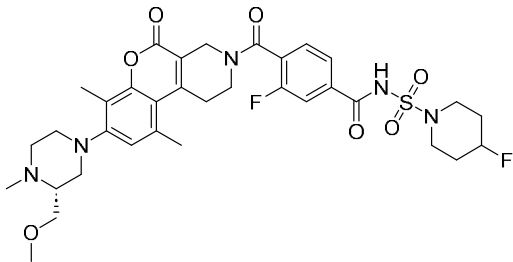
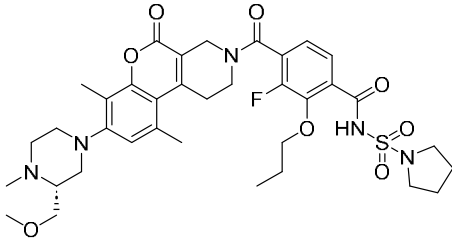
	Sintetizada a partir de los Intermedios 172 y 5	¹ H), 2,34 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,42 (br s, 4H), 0,33 (s, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 190	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((6-azaespiro[2.5]octan-6-il)sulfonyl)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 173 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,99 min, m/z 755,3 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,09 (br s, 1H), 7,60-7,45 (m, 2H), 7,10-7,02 (m, 2H), 4,63-4,43 (m, 1H), 4,16-3,78 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,09-2,98 (m, 2H), 2,91-2,86 (m, 3H), 2,82-2,81 (m, 6H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 3H), 1,41-1,40 (m, 4H), 0,33-0,32 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 191	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 170 y 224	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,03 min, m/z 711,4 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,08 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,47-7,41 (m, 1H), 7,39-7,37 (m, 1H), 7,01-6,97 (m, 1H), 6,86-6,83 (m, 1H), 4,49-4,47 (m, 1H), 4,22 (br s, 2H), 4,16 (br s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,81-3,74 (m, 2H), 3,56-3,53 (m, 2H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 2,98-2,91 (m, 2H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,79-2,72 (m, 7H), 2,34-2,30 (m, 5H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 192	(<i>R</i>)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(isopropoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,74 min, m/z 754,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,47 (br s, 1H), 7,60-7,51 (m, 1H), 7,35-7,32 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 7,10-7,05 (m, 1H), 4,73-4,65 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,17 (br s, 1H), 4,00-3,96 (m, 1H), 3,63-3,60 (m, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,43-

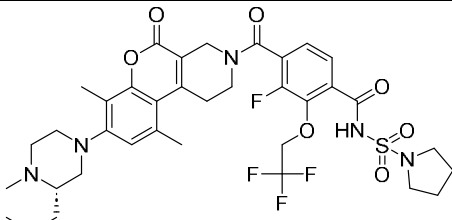
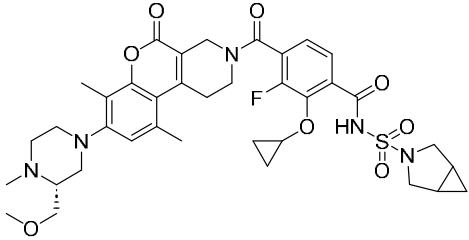
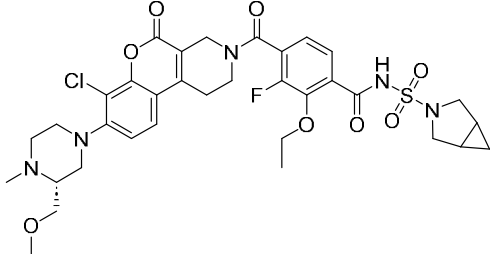
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 13 y 231	3,35 (m, 5H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,91-2,85 (m, 3H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 5H), 2,15-2,07 (m, 2H), 1,88-1,84 (m, 4H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,51-1,44 (m, 1H), 1,09-1,07 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 193	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-cloro-2-(dimetilamino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 174 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,39 min, m/z 755,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 12,04 (br s, 1H), 7,40-7,35 (m, 1H), 7,08-6,97 (m, 1H), 6,89-6,84 (m, 1H), 4,66-4,36 (m, 1H), 4,21 (br s, 2H), 4,10 (br s, 1H), 4,01-3,72 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,21-3,09 (m, 3H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 2H), 2,82-2,80 (m, 6H), 2,69-2,60 (m, 4H), 2,52-2,51 (m, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,82-1,75 (m, 4H), 1,45-1,44 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 194	(<i>R</i>)-2-(azetidin-1-il)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 177 y 5	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,34 min, m/z 711,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,69 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,25-7,22 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,51-6,44 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,95 (br s, 1H), 3,82-3,77 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,41-3,36 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,98 (br s, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,29-2,23 (m, 5H), 1,85-1,82 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 195	(<i>R</i>)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,58 min, m/z 652,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ:

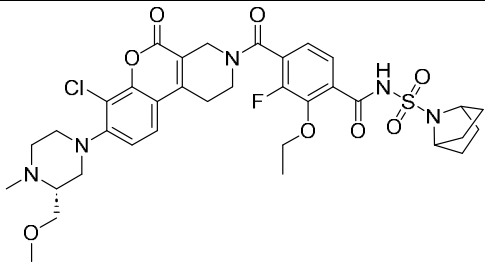
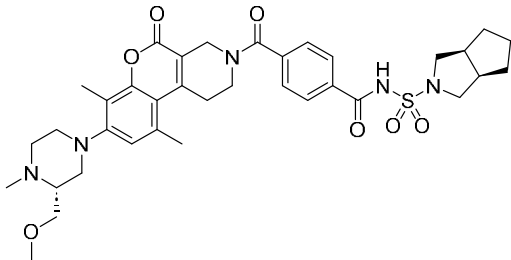
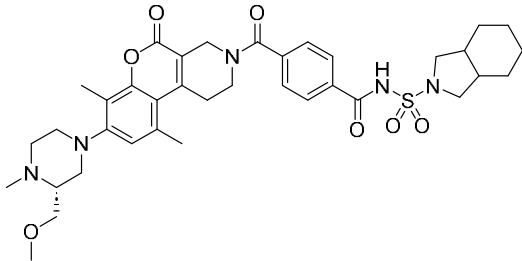
	ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 192 y 6	11,43 (br s, 1H), 8,01-7,99 (m, 2H), 7,57 (br s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,43-3,36 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,21-3,16 (m, 3H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,24 (br s, 3H), 1,83-1,80 (m, 4H).
Ejemplo 196	(<i>R</i>)-2-amino-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 175 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,40 min, m/z 685,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,96 (br s, 2H), 7,65-7,59 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 6,71-6,52 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,84 (br s, 1H), 3,60-3,57 (m, 1H), 3,49-3,48 (m, 2H), 3,32-3,31 (m, 7H), 3,22-3,20 (m, 2H), 3,13-3,11 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 4H), 2,69-2,63 (m, 3H), 2,51 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,81-1,78 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 197	(<i>R</i>)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 202 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,24 min, m/z 728,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,39 (br s, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (br s, 5H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,94-2,82 (m, 2H), 2,71-2,55 (m, 6H), 2,39 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,57-1,56 (m, 4H), 1,49-1,48 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 198	(<i>R</i>)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,10 min, m/z 714,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

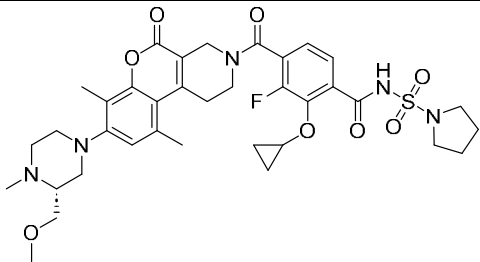
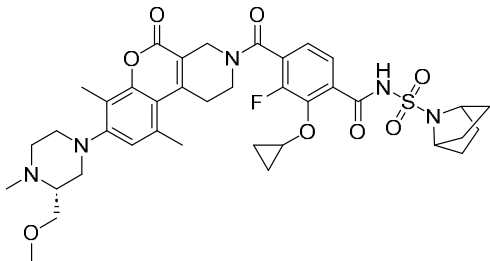
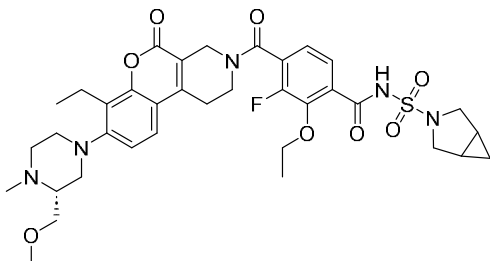
	tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 202 y 5	¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,55 (dd, <i>J</i> = 27,2, 8,8 Hz, 1H), 7,33 (dd, <i>J</i> = 8,0, 3,2 Hz, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,08 (t, <i>J</i> = 8,8 Hz, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (br s, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 4H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,61-2,56 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,30-2,26 (m, 3H), 1,57-1,56 (m, 4H), 1,49-1,48 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 199	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N</i>-ciclopentil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 198 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,08 min, <i>m/z</i> 698,6 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (<i>ES</i>⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,84-7,76 (m, 2H), 7,59-7,54 (m, 1H), 6,72-7,01 (1H), 4,52 (s, 1H), 4,20 (d, <i>J</i> = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (s, 1H), 3,59-2,98 (m, 14H), 2,91-2,62 (m, 10H), 2,22 (d, <i>J</i> = 16,9 Hz, 3H), 1,71-1,40 (m, 8H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 200	(<i>R</i>)-2-(ciclobutil(metil)amino)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 179 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 9,64 min, <i>m/z</i> 735,0 (<i>M</i>+<i>H</i>)⁺ (<i>ES</i>⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 14,48 (br s, 1H), 8,02-7,97 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,43-7,36 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,26 (br s, 1H), 3,91-3,84 (m, 2H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 5H), 3,35 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,14-3,11 (m, 1H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68-2,58 (m, 7H), 2,41-2,39 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 2,24-2,19 (m, 3H), 2,11-2,05 (m, 2H), 1,90-1,84 (m, 6H), 1,72-1,63 (m, 2H).

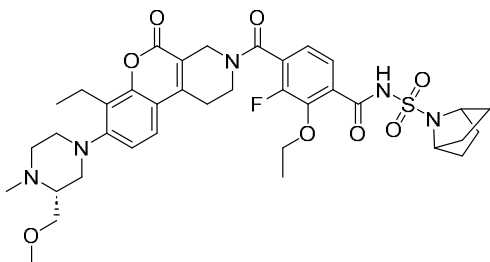
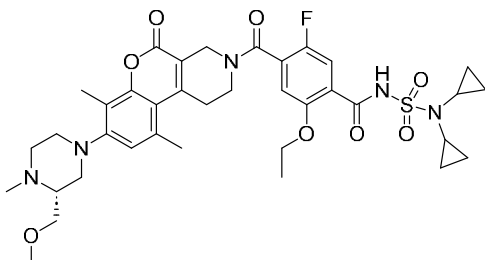
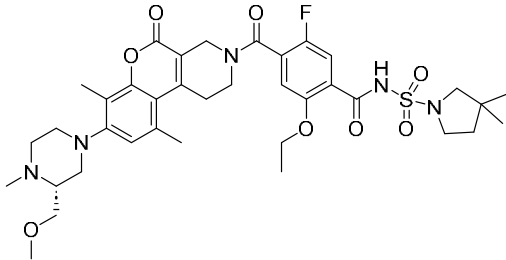
Ejemplo 201	(<i>R</i>)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(metilamino)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 176 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,02 min, m/z 699,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9,22 (br s, 1H), 7,72-7,66 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 6,58-6,51 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,61-3,57 (m, 1H), 3,53-3,48 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 3,29-3,28 (m, 4H), 3,24-3,21 (m, 2H), 3,17-3,08 (m, 3H), 2,93-2,88 (m, 2H), 2,82-2,76 (m, 5H), 2,70-2,62 (m, 3H), 2,54 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,82-1,76 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 202	(<i>R</i>)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 201 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,33 min, m/z 714,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,14-4,06 (m, 2H), 3,87 (t, J = 5,2 Hz, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 5H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,17-3,12 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 203	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-(azetidín-1-il)-5-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,50 min, m/z 723,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,60 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,22-7,19 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 6,50-6,44 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,95-3,94 (m, 1H), 3,82-3,76 (m, 4H), 3,58-3,51 (m, 4H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,98 (br s,

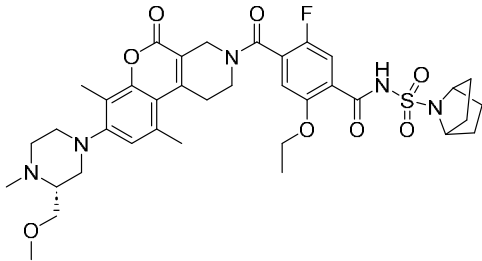
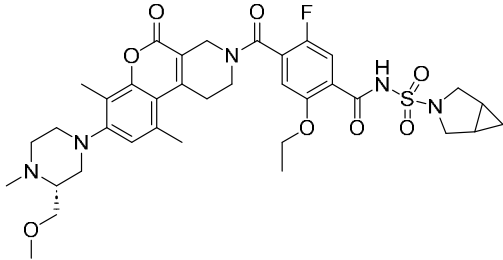
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 178 y 5	¹H), 2,93-2,84 (m, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,55 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,30-2,23 (m, 5H), 1,58-1,57 (m, 2H), 0,66-0,63 (m, 1H), 0,27-0,25 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 204	(<i>R</i>)-3-fluoro-<i>N</i>-((4-fluoropiperidin-1-il)sulfonyl)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 200 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,80 min, m/z 702,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,86-7,74 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 4,88-4,80 (m, 1H), 4,55-4,49 (m, 1H), 4,20-4,15 (m, 1H), 3,91-3,88 (m, 1H), 3,67-3,43 (m, 3H), 3,31 (s, 7H), 3,26-3,14 (m, 8H), 2,98-2,63 (m, 7H), 2,28-2,20 (m, 3H), 1,94-1,75 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 205	(<i>R</i>)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-propoxi-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 203 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,28 min, m/z 728,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,35-7,33 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,47-3,45 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,52-2,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H), 1,74-1,67 (m, 2H), 0,99-0,93 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 206	(<i>R</i>)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il-sulfonyl)-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,29 min, m/z 767,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,20 (br s, 1H), 7,42-7,39 (m, 1H), 7,33-7,25 (m, 1H), 6,87-6,86 (m, 1H), 4,85-4,74 (m, 2H), 4,52 (br s,

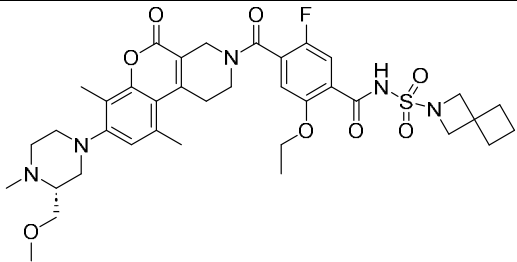
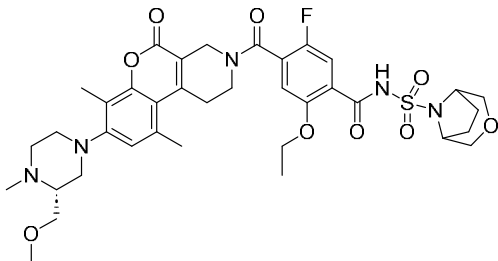
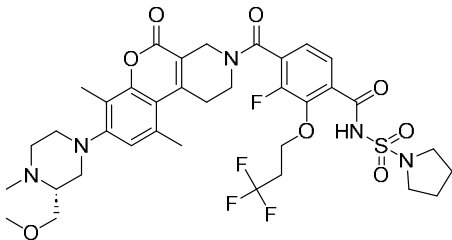
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 205 y 6	¹H), 4,19 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 4H), 3,29 (s, 3H), 3,24-3,18 (m, 2H), 3,14-3,09 (m, 2H), 3,02-2,99 (m, 1H), 2,90-2,85 (m, 1H), 2,74-2,62 (m, 6H), 2,46 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,83-1,78 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 207	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-2-ciclopropoxi-3-fluoro-4-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 204 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,12 min, m/z 737,9 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,38 (br s, 1H), 7,31-7,29 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,30-4,24 (m, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,50-3,40 (m, 6H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,19-3,16 (m, 2H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,97-2,95 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,58-1,56 (m, 2H), 0,82-0,78 (m, 2H), 0,66-0,59 (m, 3H), 0,32-0,29 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 208	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-4-(7-cloro-8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-3-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 206 y 7	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,95 min, m/z 731,8 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,59 (br s, 1H), 7,71-7,62 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 4,54 (br s, 1H), 4,22-4,15 (m, 3H), 3,98 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,60-3,51 (m, 4H), 3,47-3,37 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,01-2,92 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,59-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 1,60-1,58 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H), 0,67-0,65 (m, 1H), 0,31-0,29 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 209	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)-4-(7-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-3-fluorobenzamida	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,96 min, m/z 745,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,56 (br s, 1H), 7,71-7,62 (, 1H),

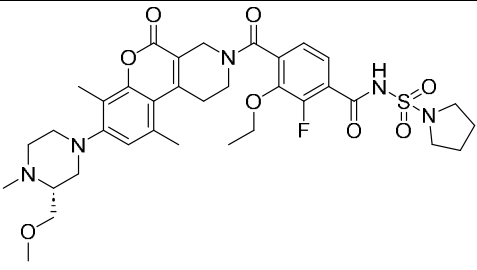
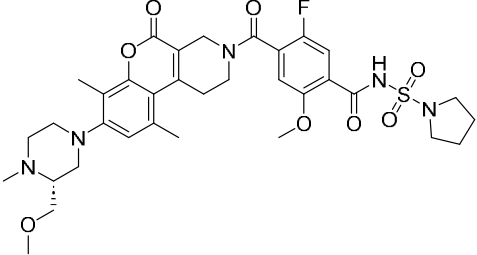
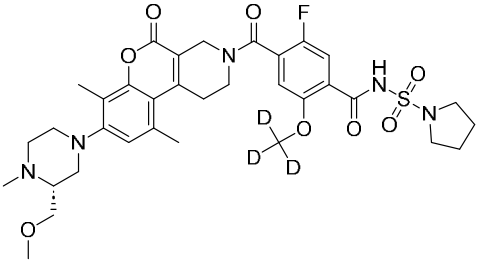
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 207 y 7	7,29-7,26 (m, 1H), 7,23-7,16 (m, 2H), 4,54 (br s, 1H), 4,20-4,11 (m, 5H), 3,97 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,46-3,39 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,01-2,93 (m, 4H), 2,77-2,72 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,45-1,44 (m, 4H), 1,33-1,27 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 210	<i>N</i>-(((3a<i>R</i>,6a<i>S</i>)-hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)sulfonil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 194 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,95 min, m/z 692,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,55 (br s, 1H), 8,00-7,98 (m, 2H), 7,58 (s, 2H), 6,85 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,85 (br s, 1H), 3,56 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 1H), 3,50-3,47 (m, 2H), 3,42-3,38 (m, 1H), 3,28-3,14 (m, 8H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 4H), 2,57-2,54 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,22-2,20 (m, 5H), 1,52-1,42 (m, 6H), 1,32-1,23 (m, 2H).
Ejemplo 211	4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-((octahidro-2<i>H</i>-isoindol-2-il)sulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 196 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,04 min, m/z 706,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 8,00-7,98 (m, 2H), 7,56 (s, 2H), 6,86 (s, 1H), 4,47-4,28 (m, 3H), 3,86-3,84 (m, 1H), 3,58 (dd, J = 10,3, 3,0 Hz, 1H), 3,49-3,47 (m, 4H), 3,34 (s, 7H), 3,21-3,16 (m, 3H), 3,12-2,98 (m, 5H), 2,91-2,58 (m, 8H), 2,35-2,20 (m, 3H), 1,74-1,59 (m, 3H), 1,54-1,31 (m, 3H). Un protón intercambiable no observado.
Ejemplo 212	(<i>R</i>)-2 ciclopropoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,01 min, m/z 726,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,53 (br s, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,28-7,19 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,28-4,23 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,89-3,87 (m, 1H),

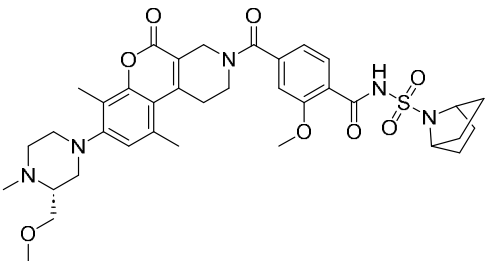
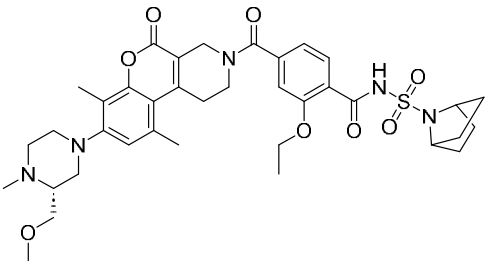
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 208 y 6	3,58-3,54 (m, 1H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,40-3,37 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,17-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H), 0,80-0,77 (m, 2H), 0,63-0,59 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 213	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-ciclopropoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 209 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,16 min, m/z 751,9 (M+H⁺) (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,27-7,16 (m, 2H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,28-4,21 (m, 1H), 4,18 (br s, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,47-3,39 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,18-3,16 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,72-2,58 (m, 6H), 2,41 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 4H), 0,81-0,77 (m, 2H), 0,61-0,57 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 214	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-2-etoxi-4-(7-etil-8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-3-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 206 y 229	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,23 min, m/z 726,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,23-7,13 (m, 2H), 4,54 (br s, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,60-3,55 (m, 2H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,46-3,44 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 5H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,63-2,51 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,34-1,28 (m, 3H), 1,24-1,16 (m, 3H), 0,67-0,62 (m, 1H), 0,32-0,29 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 215	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-etoxi-4-(7-etil-8-(3-(metoximetil)-4-	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,23 min, m/z 740,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

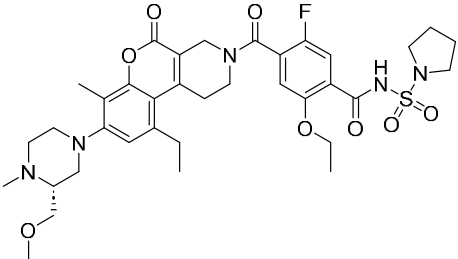
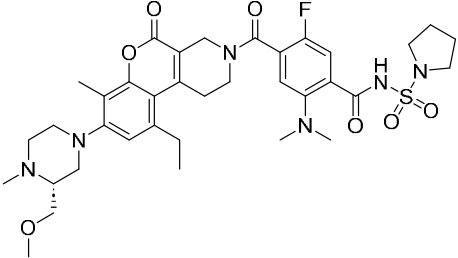
	metilpiperazin-1-il)-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-3-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 207 y 229	^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,61-7,52 (m, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 2H), 4,53 (br s, 1H), 4,20-4,11 (m, 5H), 3,97 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,60-3,54 (m, 2H), 3,41-3,37 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,12-3,10 (m, 1H), 2,99-2,89 (m, 5H), 2,86-2,78 (m, 2H), 2,73-2,68 (m, 1H), 2,63-2,53 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,44-1,43 (m, 4H), 1,33-1,26 (m, 3H), 1,24-1,16 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 216	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-d ciclopropilsulfamoil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 181 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,02 min, m/z 740,7 ($M+H$)$^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 7,45-7,43 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,39-3,31 (m, 7H), 3,23-3,04 (m, 4H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 3H), 2,66-2,61 (m, 2H), 2,40-2,32 (m, 3H), 2,24-2,15 (m, 3H), 1,34-1,23 (s, 3H), 0,87-0,77 (m, 4H), 0,74-0,62 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 217	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((3,3-dimetilpirrolidin-1-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 183 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,30 min, m/z 742,7 ($M+H$)$^+$ (ES^+). ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,38 (br s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,61 (br s, 1H), 4,19-4,07 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,59-3,53 (m, 3H), 3,48-3,44 (m, 1H), 3,36-3,31 (m, 6H), 3,23 (s, 1H), 3,16-3,12 (m, 3H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 3H), 2,46-2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,69-1,65 (m, 2H), 1,36-1,27 (m, 3H), 1,06-1,05

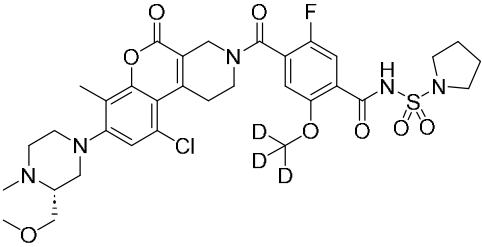
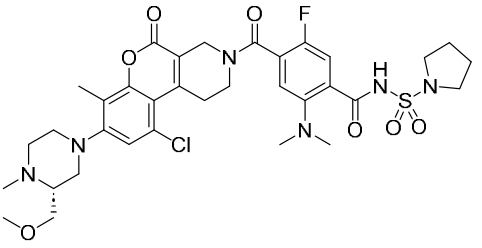
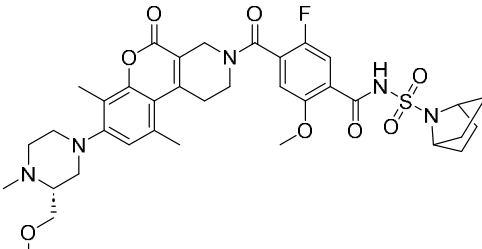
		(m, 6H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 218	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 184 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,91 min, m/z 740,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,4 (br s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,22-7,21 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,21-4,04 (m, 5H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 1H), 3,41-3,34 (m, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,22-3,03 (m, 5H), 2,89-2,76 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,41-2,32 (m, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,91-1,79 (m, 4H), 1,50-1,38 (m, 4H), 1,38-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 219	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 185 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,92 min, m/z 726,7 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,42-7,36 (m, 1H), 7,24-7,11 (m, 1H), 6,85-6,83 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,57-3,42 (m, 5H), 3,35-3,32 (m, 6H), 3,14-3,01 (m, 3H), 2,84-2,79 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,65-2,59 (m, 3H), 2,43-2,39 (m, 2H), 2,33-2,30 (m, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H), 0,64-0,59 (m, 1H), 0,33-0,29 (m, 1H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 220	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,94 min, m/z 740,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,24 (br s, 1H), 7,42-7,40 (m, 1H), 7,23-7,15 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19-4,07 (m, 3H), 4,00 (s, 4H), 3,88-3,81 (m, 1H), 3,58-3,38 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,23-3,05 (m, 4H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,69-2,65 (m, 3H), 2,62-2,54 (m, 3H), 2,38-2,33 (m, 3H), 2,27-

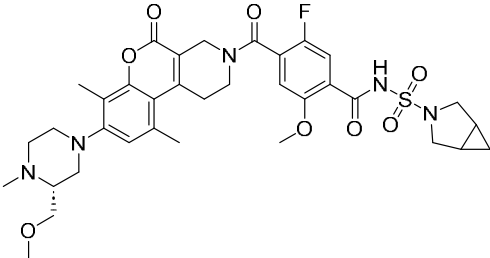
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 187 y 6	2,20 (m, 3H), 2,12-2,09 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 221	<i>N</i>-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 189 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,72 min, m/z 756,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,41 (br s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,20-7,12 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19-4,04 (m, 5H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,61-3,54 (m, 5H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,04 (m, 5H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,85-1,80 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 222	(<i>R</i>)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)-2-(3,3,3-trifluoropropoxi)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 210 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,34 min, m/z 781,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,29-7,21 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,36-4,29 (m, 2H), 4,19 (br s, 1H), 3,88 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,43-3,36 (m, 5H), 3,28 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,96-2,93 (m, 1H), 2,88-2,85 (m, 1H), 2,84-2,73 (m, 2H), 2,71-2,51 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 223	(<i>R</i>)-3-etoxi-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,82 min, m/z 714,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,35-7,33 (m, 1H), 7,25-7,16 (m,

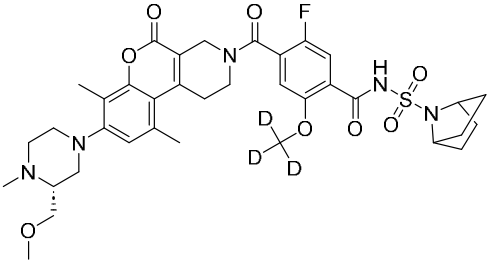
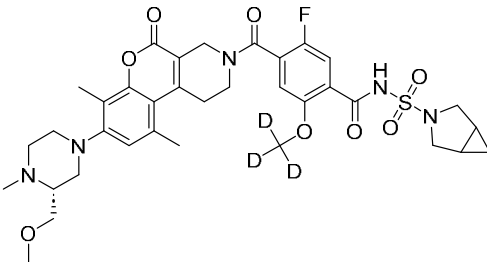
	 Sintetizada a partir de los Intermedios 211 y 6	1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,35-4,00 (m, 3H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,62-3,45 (m, 2H), 3,42-3,37 (m, 4H), 3,35-3,32 (m, 5H), 3,23-3,03 (m, 5H), 2,94-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,34 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,91-1,81 (m, 4H), 1,33-1,15 (m, 3H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 224	(<i>R</i>)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 213 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,86 min, m/z 700,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,40 (br s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,05-3,02 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 225	(<i>R</i>)-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 215 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,87 min, m/z 703,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,42 (br s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,25-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25-3,23 (m, 1H), 3,15-3,13 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 226	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,01 min, m/z 708,0 (M+H)⁺ (ES⁺).

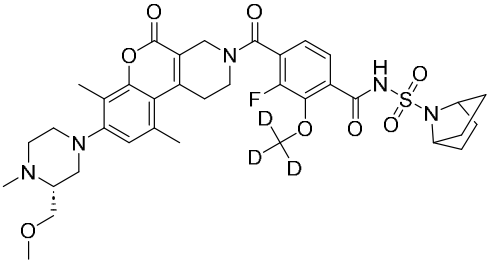
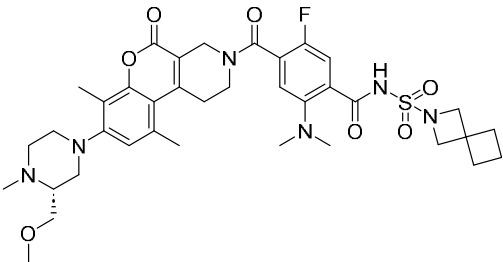
	il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 216 y 6	¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,45 (br s, 1H), 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,85 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,28 (br s, 1H), 4,21 (br s, 2H), 3,87-3,84 (m, 4H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,21 (br s, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,86-1,85 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H).
Ejemplo 227	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-etoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 217 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,38 min, m/z 722,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,50 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,20-7,17 (m, 1H), 7,13-7,11 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,28-4,23 (m, 3H), 4,15 (br s, 1H), 3,83 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,20 (br s, 2H), 3,14-3,12 (m, 1H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,86-2,79 (m, 2H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,23-2,19 (m, 3H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,46-1,45 (m, 4H), 1,35 (br s, 3H).

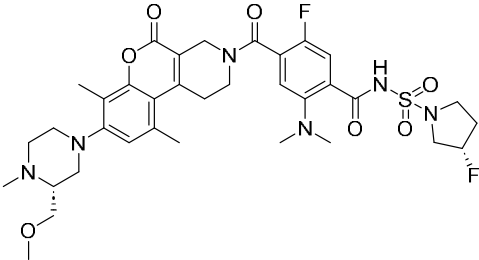
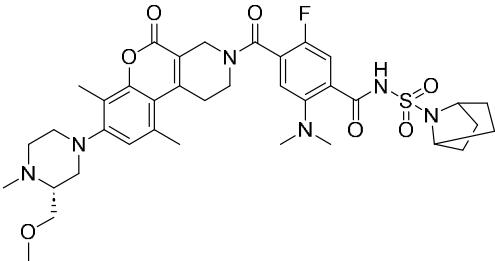
Ejemplo 244	(<i>R</i>)-2-etoxi-4-(10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 201 y 255	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,64 min. m/z 728,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,42 (br s, 1H), 7,47-7,43 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 4H), 3,39-3,376 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 3H), 1,25-1,16 (m, 3H).
Ejemplo 245	(<i>R</i>)-2-(dimetilamino)-4-(10-etil-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 134 y 255	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,10 min, m/z 727,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,98 (br s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,46-7,33 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,89 (br, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 4H), 3,37-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,21 (br, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,06-3,00 (m, 2H), 2,97-2,92 (m, 1H), 2,86-2,81 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 6H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,25-1,16 (m, 3H).

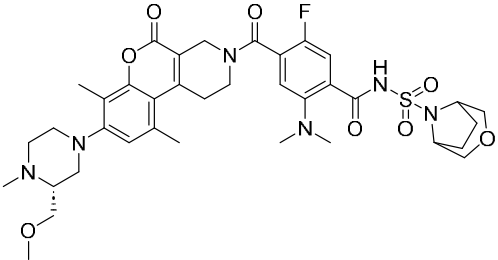
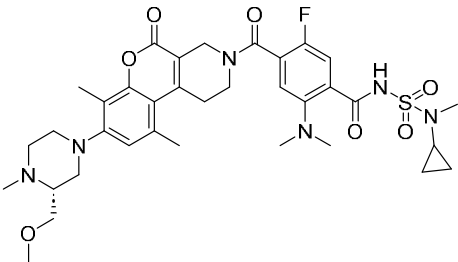
Ejemplo 246	(<i>R</i>)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-(metoxi-<i>d</i>₃)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 215 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,24 min. m/z 723,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,45 (br s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,37-3,33 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 247	(<i>R</i>)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 134 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,23 min. m/z 734,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,08 (br s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,33 (br s, 2H), 3,26 (br s, 4H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 6H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,84-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 248	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 232 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,58 min, m/z 726,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,45 (br s, 1H), 7,36-7,34 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 3H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,45-1,43 (m,

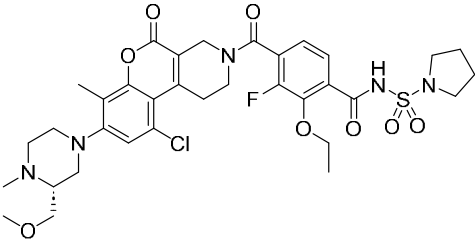
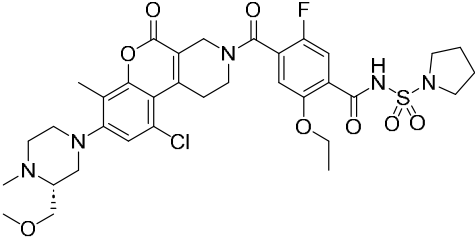
		4H).
Ejemplo 249	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-5-fluoro-2-metoxi-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 233 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,61 min, m/z 712,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,88-3,82 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,52-3,49 (m, 2H), 3,47-3,44 (m, 3H), 3,39-3,34 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,59-1,57 (m, 2H), 0,68-0,62 (m, 1H), 0,31-0,27 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

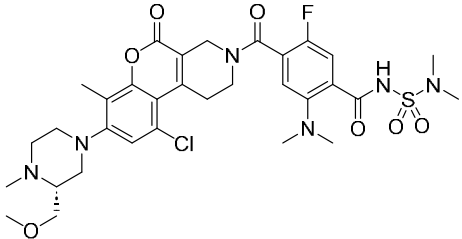
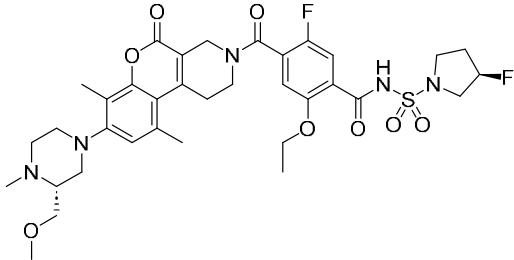
Ejemplo 250	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 234 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,93 min, m/z 729,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,37 (br s, 1H), 7,37-7,34 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 3H), 3,86 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 251	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-5-fluoro-2-(metoxi-d₃)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 235 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,96 min, m/z 715 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,37 (br s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,53-3,50 (m, 2H), 3,47-3,45 (m, 3H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,59-1,58 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,31-0,29 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

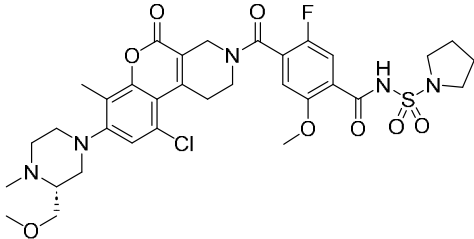
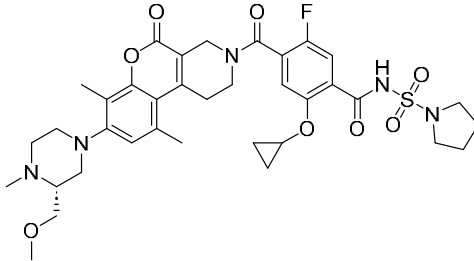
Ejemplo 252	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-3-fluoro-2-(metoxi-d_3)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 237 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,88 min, m/z 728,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,26-7,24 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,18 (br s, 3H), 3,87-3,85 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,95-2,92 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 1H), 2,72-2,56 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,42-1,41 (m, 4H).
Ejemplo 253	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 246 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,02 min, m/z 739,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d_3) δ: 7,93-7,88 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,08 (s, 4H), 3,92 (br s, 1H), 3,57 (dd, J = 9,8, 3,9 Hz, 1H), 3,49 (t, J = 5,5 Hz, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,03 (m, 4H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,81-7,77 (m, 6H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 3H), 2,16-2,08 (m, 4H), 1,83-1,76 (m, 2H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.

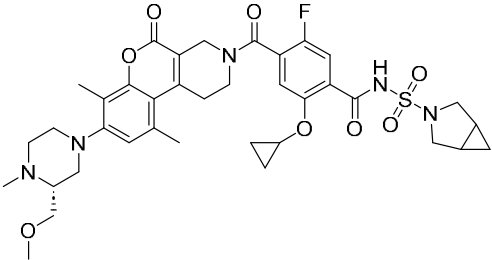
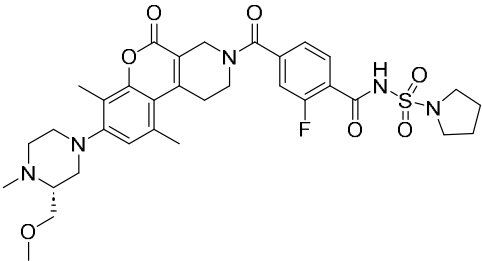
Ejemplo 254	2-(dimetilamino)-5-fluoro-<i>N</i>-(((<i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)-4-(8-(((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 247 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,82 min, m/z 731,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,90-7,85 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 5,36-5,22 (m, 1H), 4,55 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,91-3,56 (m, 5H), 3,49-3,36 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,22-3,03 (m, 4H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,80-2,76 (m, 6H), 2,68-2,60 (m, 4H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,27-2,00 (m, 6H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 255	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 170 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,01 min, m/z 739,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,89-7,84 (m, 1H), 7,57-5,50 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,31 (s, 2H), 4,21 (s, 1H), 3,97 (br s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 6H), 2,68-2,57 (m, 4H), 2,52-2,43 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 3H), 1,90-1,83 (m, 4H), 1,59-1,49 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.

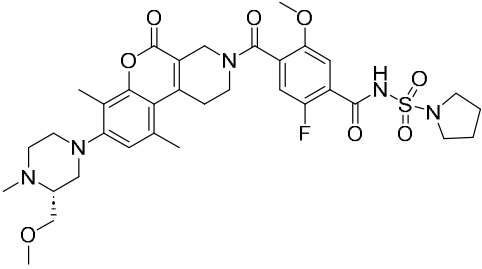
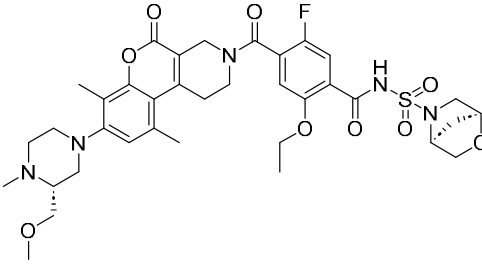
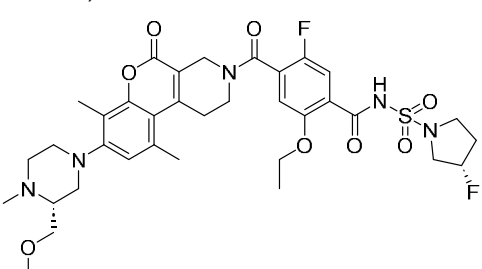
Ejemplo 256	<i>N</i>-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 248 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,71 min, m/z 755,7 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,89-7,84 (m, 1H), 7,58-7,51 (m, 1H), 6,81-6,80 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,20 (br s, 3H), 3,90-3,82 (br s, 1H), 3,70-3,67 (m, 2H), 3,61-3,56 (m, 4H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,40-3,33 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,03 (m, 5H), 2,93-2,84 (m, 3H), 2,78-2,72 (m, 6H), 2,72-2,59 (m, 5H), 2,52-2,45 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,27-2,22 (m, 3H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 257	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N</i>-ciclopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 250 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,96 min, m/z 713,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,94-7,89 (m, 1H), 7,62-7,55 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 4,56 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,59-3,35 (m, 3H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,06 (m, 4H), 3,03-3,02 (m, 3H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,68-2,56 (m, 5H), 2,49-2,40 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 3H), 0,89-0,71 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.

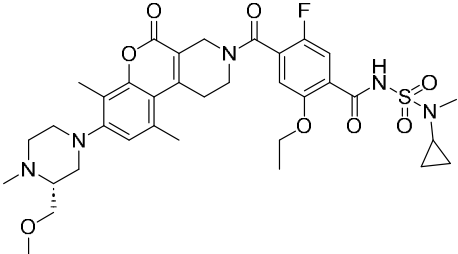
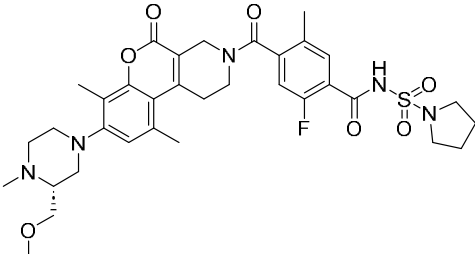
Ejemplo 258	(<i>R</i>)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-3-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 161 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,29 min, m/z 733,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,55 (br s, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22-4,14 (m, 3H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 4H), 3,37-3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (br s, 1H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,49-2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,87-1,84 (m, 4H), 1,33-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 259	(<i>R</i>)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluoro-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 201 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,70 min. m/z 733,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,47-3,43 (m, 5H), 3,36-3,33 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,08-3,06 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,35-1,30 (m, 3H).

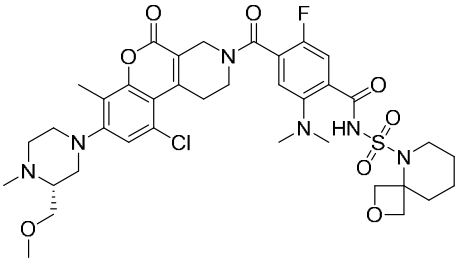
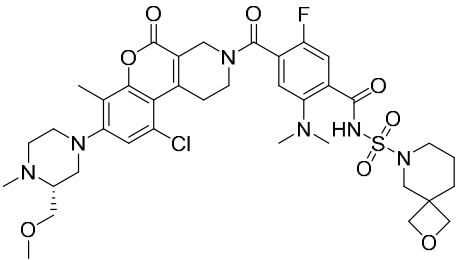
Ejemplo 260	(<i>R</i>)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-dimetilsulfamoil)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 251 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,42 min. m/z 707,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,14 (br s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,27 (br, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,87-2,83 (m, 8H), 2,79-2,77 (m, 6H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H).
Ejemplo 261	2-etoxi-5-fluoro-<i>N</i>(((<i>R</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 241 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,76 min, m/z 730,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,19 (s, 1H), 7,41-7,39 (m, 1H), 7,22-7,14 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 5,36 (d, J = 53,1 Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,18 (s, 1H), 4,14-4,05 (m, 2H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,77-3,61 (m, 3H), 3,58-3,45 (m, 4H), 3,40-3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23-3,21 (m, 1H), 3,16-3,09 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,91-2,81 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,53 (s, 1H), 2,41-2,33 (m, 3H), 2,26-2,20 (m, 3H), 2,16-1,97 (m, 2H), 1,32 (q, J = 7,3 Hz, 3H). Mezcla de rotámeros.

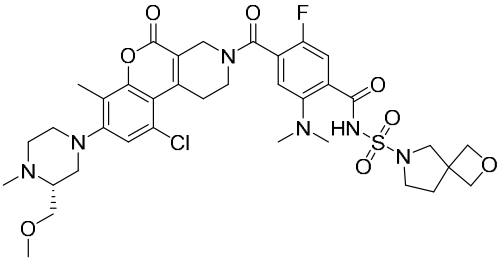
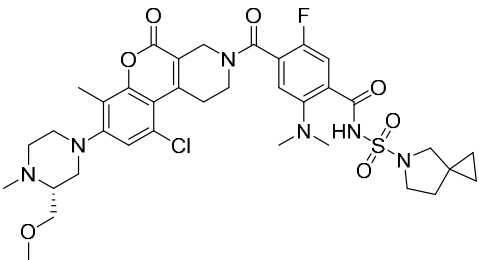
Ejemplo 262	(<i>R</i>)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxi-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 213 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,18 min. m/z 719,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,45 (br s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,26-7,20 (m, 1H), 7,06-7,04 (m, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,43-3,40 (m, 4H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 263	(<i>R</i>)-2 ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 244 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,17 min. m/z 726,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,39 (br s, 1H), 7,48-7,38 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,44-3,38 (m, 4H), 3,36-3,35 (m, 1H), 3,27-3,25 (m, 4H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,03 (m, 1H), 2,88-2,80 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,48-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H), 0,85-0,76 (m, 2H), 0,73-0,67 (m, 2H).

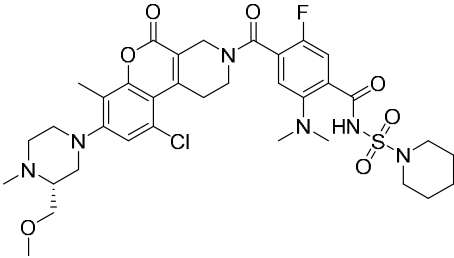
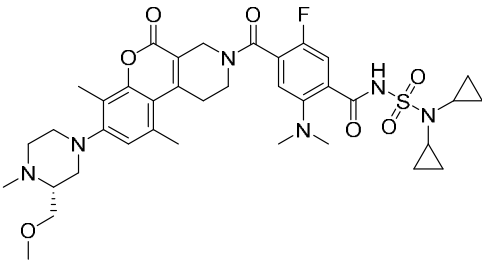
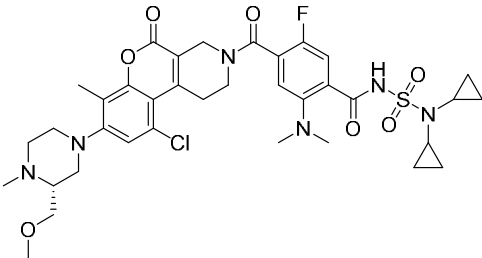
Ejemplo 264	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 245 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,25 min. m/z 737,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,38 (br s, 1H), 7,47-7,38 (m, 2H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,53-4,52 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 4,00-3,92 (m, 1H), 3,89 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,51-3,44 (m, 5H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,25 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,59-1,57 (m, 2H), 0,85-0,72 (m, 4H), 0,67-0,62 (m, 1H), 0,30-0,26 (m, 1H).
Ejemplo 265	(<i>R</i>)-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 236 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,57 min, m/z 670,1 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,50 (br s, 1H), 7,71 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 7,39-7,38 (m, 1H), 6,86 (s, 1H), 4,47 (br s, 1H), 4,27 (br s, 1H), 3,83 (br 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,50 (br s, 1H), 3,45-3,41 (m, 1H), 3,38-3,36 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,22-3,16 (m, 3H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,98-2,95 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 1H), 2,74-2,61 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,83-1,81 (m, 4H).

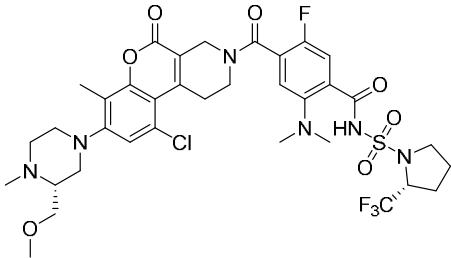
Ejemplo 266	(<i>R</i>)-2-fluoro-5-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 252 y 6	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,64 min. m/z 700,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,47 (br s, 1H), 7,30-7,22 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,08-4,07 (m, 1H), 3,94-3,76 (m, 4H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,44-3,41 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 4H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 2H), 3,12-3,07 (m, 2H), 2,97-2,94 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,73-2,62 (m, 6H), 2,42 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,80 (m, 4H).
Ejemplo 267	<i>N</i>-(((1<i>S</i>,4<i>S</i>)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 243 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,59 min, m/z 742,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-<i>d</i>₃) δ: 7,76-7,72 (m, 1H), 7,15-1,10 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,62-4,56 (m, 3H), 4,27-4,18 (m, 3H), 3,92-3,89 (m, 2H), 3,73-3,68 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,51-3,44 (m, 2H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,31-3,30 (m, 3H), 3,23-3,04 (m, 4H), 2,89-2,82 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,46-2,40 (m, 2H), 2,32-2,25 (m, 6H), 1,85 (s, 2H), 1,49-1,43 (m, 3H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 268	2-etoxi-5-fluoro-<i>N</i>-(((<i>S</i>)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 239 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,76 min, m/z 732,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-<i>d</i>₃) δ: 7,77-7,72 (m, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 6,82-6,81 (m, 1H), 5,36-5,22 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,28-4,19 (m, 3H), 3,91-3,74 (m, 3H), 3,70-3,54 (m, 3H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,29-3,28 (m, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 4H), 2,47-2,41 (m, 2H), 2,32-2,17 (m, 8H), 1,52-1,44 (m, 3H). Un protón

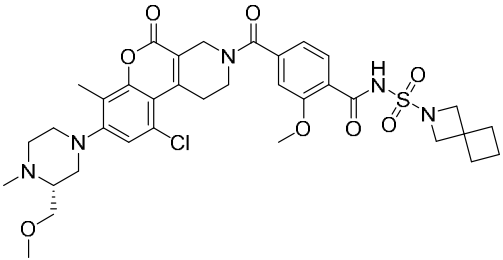
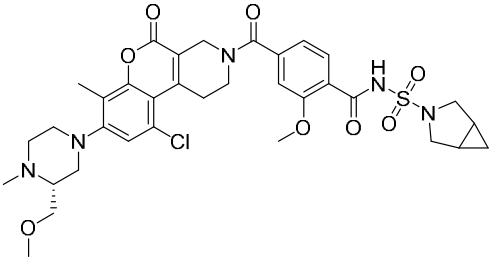
		intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 269	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N</i>-ciclopropil-<i>N</i>-metilsulfamoil)-2-etoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 259 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,86 min, m/z 714,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,79-7,75 (m, 1H), 7,17-7,12 (m, 1H), 6,83-6,79 (m, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,29-4,21 (m, 3H), 3,91 (br s, 1H), 3,58-3,48 (m, 2H), 3,38-3,34 (m, 1H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,12 (m, 3H), 3,06-2,98 (m, 4H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,68-2,61 (m, 5H), 2,48-2,41 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,24 (m, 3H), 1,50-1,44 (m, 3H), 0,83-0,75 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 270	(<i>R</i>)-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-5-metil-<i>N</i>-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 260 y 6	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,69 min, m/z 684,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-d₃) δ: 7,69-7,64 (m, 1H), 7,16-7,10 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,68-4,36 (m, 1H), 4,08 (br s, 1H), 3,71 (s, 1H), 3,60-3,56 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 4H), 3,41-3,36 (m, 2H), 3,32 (s, 3H), 3,25-3,04 (m, 4H), 2,90-2,85 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,51-2,44 (m, 2H), 2,36-2,20 (m, 9H), 1,93-1,89 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.

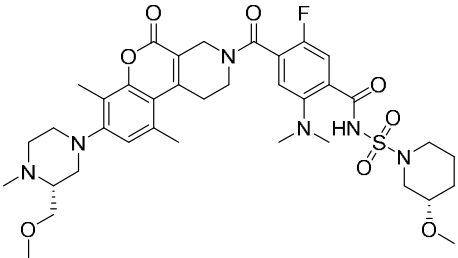
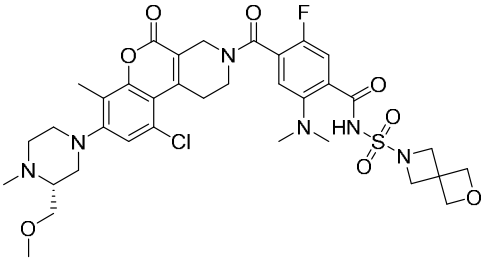
Ejemplo 271	(R)-N-((2-oxa-5-azaespiro[3.5]nonan-5-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 262	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,42 min. m/z 789,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,92 (br s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,35-7,25 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,90-4,85 (m, 2H), 3,53 (br s, 1H), 4,27-4,22 (m, 3H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,41 (br s, 1H), 3,31-3,27 (m, 7H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,72-2,64 (m, 1H), 2,41 (br s, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,96-1,95 (m, 2H), 1,69 (br s, 2H), 1,49 (br s, 2H).
Ejemplo 272	(R)-N-((2-oxa-6-azaespiro[3.5]nonan-6-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 264	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,39 min. m/z 789,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,24 (br s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,543-7,35 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,30-4,21 (m, 5H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 3H), 3,42-3,39 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,23-3,17 (m, 3H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 6H), 2,71-2,65 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,45 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,75-1,73 (m, 2H), 1,51 (br s, 2H).

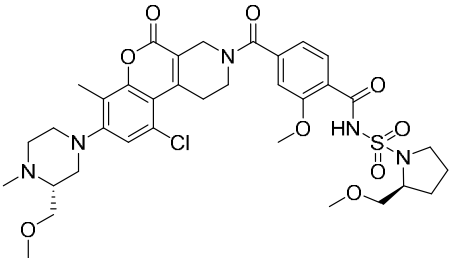
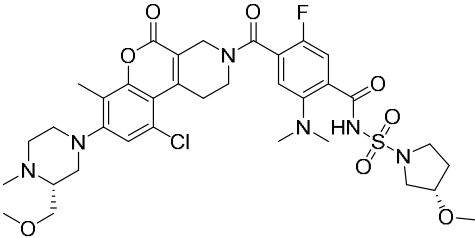
Ejemplo 273	(R)-N-((2-oxa-6-azaespiro[3.4]octan-6-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 266	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,08 min. m/z 774,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,05 (br s, 1H), 7,55-7,50 (m, 1H), 7,44-7,35 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,56-4,53 (m, 3H), 4,45-4,43 (m, 2H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,65 (s, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,38-3,35 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 6H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,49-2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,19-2,15 (m, 2H).
Ejemplo 274	(R)-N-((5-azaespiro[2.4]heptan-5-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 268	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,79 min. m/z 759,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,01 (br s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,44-7,34 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,62-3,58 (m, 2H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,37-3,34 (m, 4H), 3,27 (br s, 4H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 6H), 2,68-2,65 (m, 1H), 2,45-2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,85-1,75 (m, 2H), 0,62-0,55 (m, 4H).

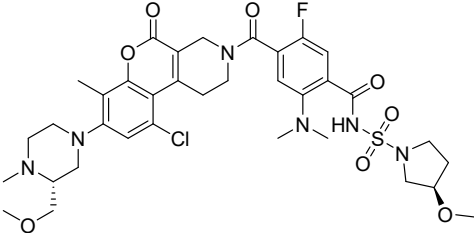
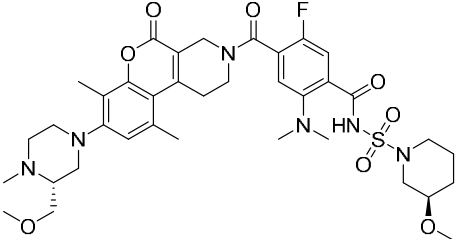
Ejemplo 275	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 269	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,45 min. m/z 746,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,09 (br s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,45-7,35 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,27-3,26 (m, 8H), 3,18- 3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 6H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,46-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,57 (br s, 4H), 1,50-1,49 (m, 2H).
Ejemplo 276	(R)-N-(N,N-diciclopropilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 270	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,00 min. m/z 739,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,66 (br s, 1H), 7,62-7,41 (m, 2H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49-3,47 (m, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,75-2,62 (m, 6H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 0,81 (br s, 4H), 0,70-0,65 (m, 4H).
Ejemplo 277	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N,N-diciclopropilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,47 min. m/z 759,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,74 (br s, 1H), 7,63-7,45 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,74-2,70 (m, 2H), 2,67-2,64 (m, 1H), 2,49-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H),

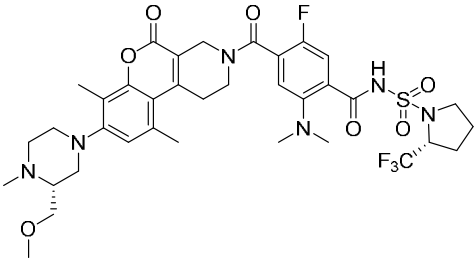
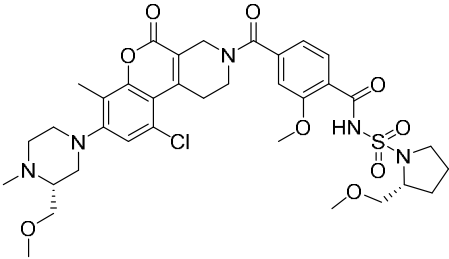
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 270	0,81-0,80 (m, 4H), 0,69-0,67 (m, 4H).
Ejemplo 278	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 272	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,18 min. m/z 800,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,04 (br s, 1H), 7,51-7,47 (m, 1H), 7,39-7,33 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,32 (br s, 1H), 3,29 (br s, 4H), 3,26-3,21 (m, 2H), 3,18-3,12 (m, 1H), 3,02-2,96 (m, 1H), 2,94-2,87 (m, 1H), 2,82-2,79 (m, 6H), 2,77-2,75 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 3H), 2,15-2,06 (m, 1H), 1,98-1,88 (m, 3H).

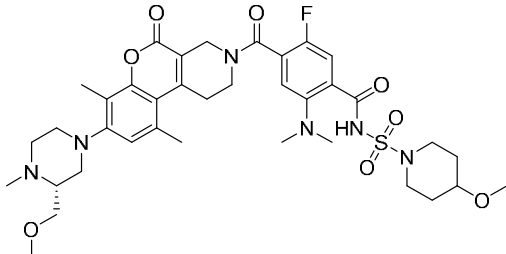
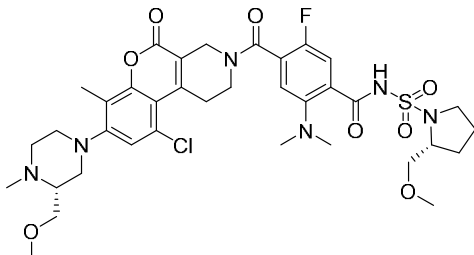
Ejemplo 279	(R)-N-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 273	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,26 min. m/z 727,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,36 (br s, 1H), 7,53-7,50 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,32 (br s, 1H), 4,02 (s, 4H), 3,88-3,84 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 2H), 3,38-3,32 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,13-2,10 (m, 4H), 1,80-1,74 (m, 2H).
Ejemplo 280	N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 274	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,41 min. m/z 713,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,4 (br s, 1H), 7,52-7,51 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 3,88 (br s, 4H), 3,57-3,47 (m, 6H), 3,35-3,32 (m, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,42-2,40 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,59 (br s, 2H), 0,67-0,66 (m, 1H), 0,28-0,27 (m, 1H).

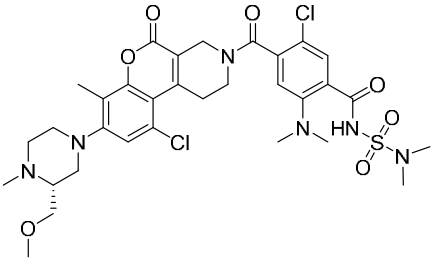
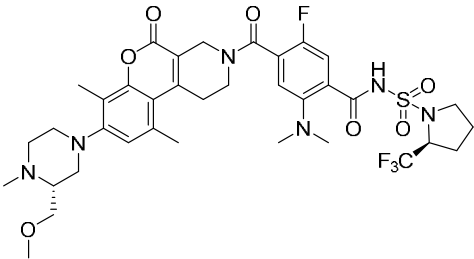
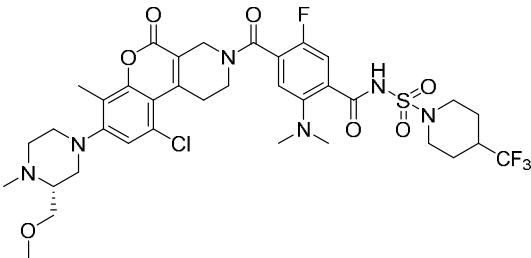
Ejemplo 281	2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((S)-3-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 276	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,31 min. m/z 757,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,1 (br s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,40-7,28 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,53 (m, 2H), 3,47 (t, <i>J</i> = 5,2 Hz, 1H), 3,38-3,36 (m, 2H), 3,33 (br s, 1H), 3,27-3,26 (m, 6H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-2,99 (m, 5H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 6H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,49-2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,48-1,38 (m, 2H).
Ejemplo 282	(R)-N-((2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 278	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,74 min. m/z 760,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,96 (br s, 1H), 7,53-7,49 (m, 1H), 7,40-7,34 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,64 (s, 4H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,17-4,16 (m, 4H), 3,88 (br s, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,42-3,40 (m, 1H), 3,31 (br s, 1H), 3,28 (br s, 4H), 3,21-3,19 (m, 1H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,96-2,87 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,73-2,70 (m, 1H), 2,68-2,58 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 3H).

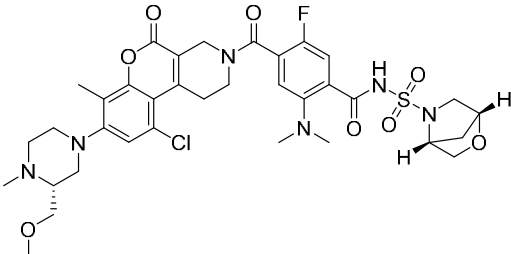
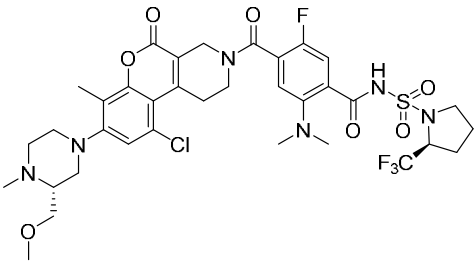
Ejemplo 283	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxi-N-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 280	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,34 min. m/z 746,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,55-7,51 (m, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,14-7,11 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,88-3,86 (br s, 4H), 3,57-3,43 (m, 4H), 3,36 (br s, 1H), 3,30 (br s, 3H), 3,28 (br s, 4H), 3,26 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H).
Ejemplo 284	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((S)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 282	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,61 min. m/z 763,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,02 (br s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,43-7,34 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,00 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,39-3,33 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,21-3,20 (m, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 6H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,97-1,95 (m, 2H).

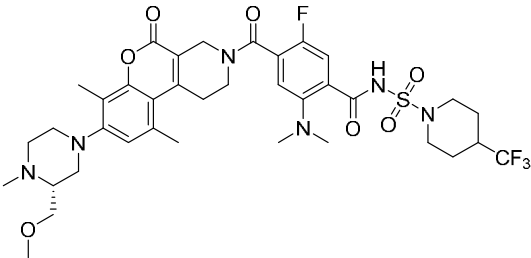
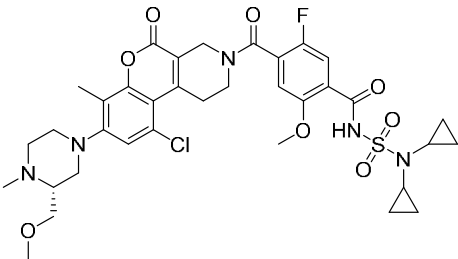
Ejemplo 285	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-3-metoxipirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 284	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,62 min. m/z 762,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,08 (br s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, wq1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,99 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,56-3,51 (m, 3H), 3,48-3,40 (m, 3H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,21-3,20 (m, 3H), 3,19-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 6H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,97-1,94 (m, 2H).
Ejemplo 286	2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((R)-3-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 286	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,29 min. m/z 757,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,10 (br s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,43-7,29 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,53 (m, 2H), 3,48-3,46 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 3H), 3,27-3,26 (m, 6H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,01 (m, 5H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 6H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,82-1,73 (m, 2H), 1,49-1,38 (m, 2H).

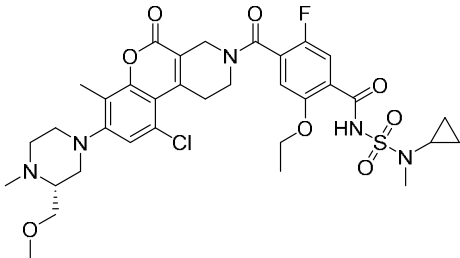
Ejemplo 287	2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((R)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 272	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,82 min. m/z 780,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,48-7,46 (m, 1H), 7,36-7,27 (m, 1H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,48-3,40 (m, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,23-3,18 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 8H), 2,70-2,62 (m, 4H), 3,50 (br s, 2H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,15-2,07 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 3H).
Ejemplo 288	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxi-N-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 288	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,33 min. m/z 745,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,51 (br s, 1H), 7,53 (d, <i>J</i> = 7,6 Hz, 1H), 7,22 (s, 1H), 7,12 (dd, <i>J</i> = 7,6, 1,2 Hz, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,30-4,24 (m, 2H), 3,87 (br s, 4H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,52-3,43 (m, 3H), 3,36 (br s, 2H), 3,30-3,28 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,67-2,61 (m, 1H), 2,43-2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,90-1,81 (m, 4H).

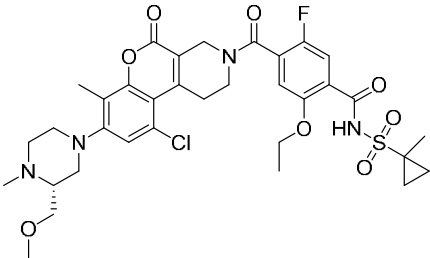
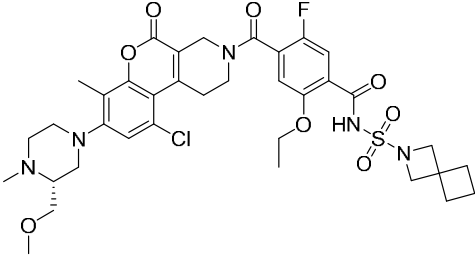
Ejemplo 289	(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((4-metoxipiperidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 290	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,20 min. m/z 757,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,11 (br s, 1H), 7,53-7,47 (m, 1H), 7,45-7,30 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,47-3,44 (m, 3H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (br s, 4H), 3,16-3,11 (m, 4H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 6H), 2,69-2,62 (m, 4H), 3,51 (br s, 1H), 3,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,89-1,84 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 2H).
Ejemplo 290	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 291	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,20 min. m/z 776,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,12 (br s, 1H), 7,57-7,51 (m, 1H), 7,45-7,36 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,27-4,21 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48-3,42 (m, 3H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,30-3,27 (m, 9H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 6H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,88-1,81 (m, 4H).

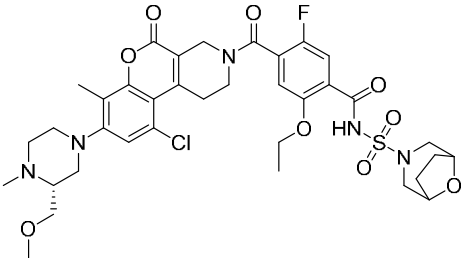
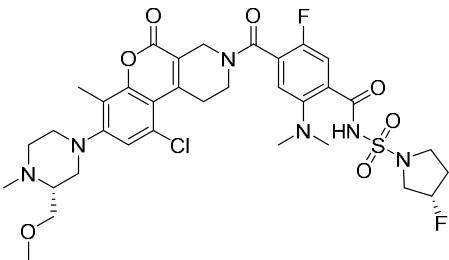
Ejemplo 291	(R)-5-cloro-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-N-(N,N-dimetilsulfamoil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 292	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,17 min. m/z 722,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,10 (br s, 1H), 7,52-7,47 (m, 1H), 7,11-7,04 (m, 2H), 4,60-4,45 (m, 1H), 4,12 (br s, 1H), 3,98-3,77 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,44-3,36 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,81 (m, 15H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H).
Ejemplo 292	2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 294	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,77 min. m/z 780,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,45-7,25 (m, 2H), 6,88-6,86 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,59-3,57 (m, 1H), 3,49-3,42 (m, 4H), 3,30 (br s, 4H), 3,23-3,20 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 2H), 3,08-3,03 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,82-2,74 (m, 8H), 2,70-2,62 (m, 4H), 3,50 (br s, 2H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,14-2,09 (m, 1H), 1,96-1,89 (m, 3H).
Ejemplo 293	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)sulfonyl)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,40 min. m/z 814,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,08 (br s, 1H), 7,52-7,46 (m, 1H), 7,42-7,34 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,88 (br s, 1H), 3,82-3,79 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,28 (br s, 5H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,91-2,85 (m, 4H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,72-2,67 (m, 1H), 2,60-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H),

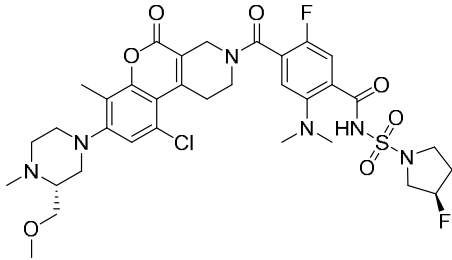
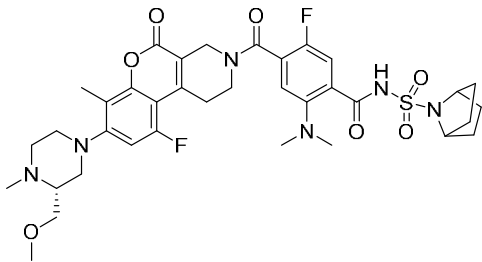
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 296	2,25-2,21 (m, 3H), 1,92-1,89 (m, 2H), 1,52-1,42 (m, 2H).
Ejemplo 294	N-(((1R,4R)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 298	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,92 min. m/z 760,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,05 (br s, 1H), 7,55-7,49 (m, 1H), 7,43-7,35 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,62 (br s, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,84-3,81 (m, 1H), 3,68-3,66 (m, 1H), 3,58-3,44 (m, 3H), 3,40-3,38 (m, 1H), 3,30-3,27 (m, 6H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 6H), 2,73-2,66 (m, 1H), 2,58-2,51 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,85-1,76 (m, 2H).
Ejemplo 295	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((S)-2-(trifluorometil)pirrolidin-1-il)sulfonil)benzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,13 min. m/z 800,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 12,94 (br s, 1H), 7,50-7,47 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,09-7,07 (m, 1H), 4,94-4,90 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,48-3,41 (m, 4H), 3,29 (br s, 4H), 3,26-3,22 (m, 2H), 3,16-3,13 (m, 1H), 3,03-3,00 (m, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,82-2,76 (m, 8H), 2,67-2,65 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,26-2,22 (m, 3H),

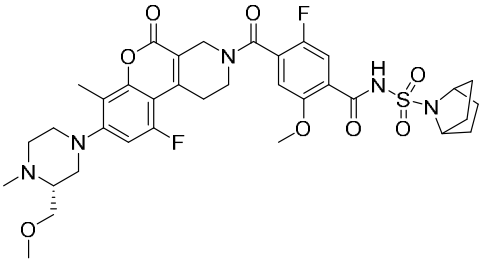
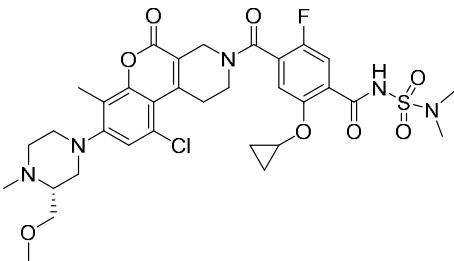
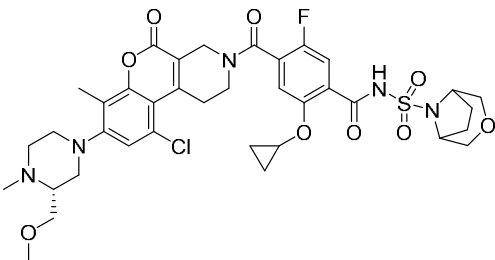
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 294	2,15-2,09 (m, 1H), 1,96-1,92 (m, 3H).
Ejemplo 296	(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-((4-(trifluorometil)piperidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 296	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,07 min. m/z 814,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,02 (br s, 1H), 7,50-7,28 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,81-3,78 (m, 2H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,41-3,37 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,17-3,15 (m, 2H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 4H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,69-2,53 (m, 6H), 2,38 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,91-1,88 (m, 2H), 1,52-1,45 (m, 2H).
Ejemplo 297	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N,N-diciclopropilsulfamoil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,50 min. m/z 746,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,57 (br s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,87-3,81 (m, 4H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,10-3,08 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,73-2,66 (m, 3H), 2,55 (br s, 1H), 2,47 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 0,84-0,80

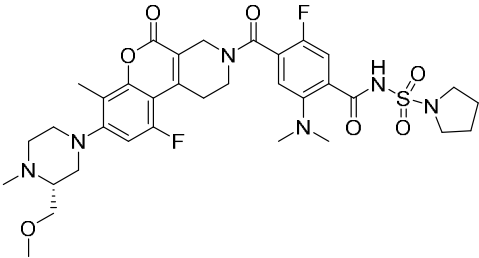
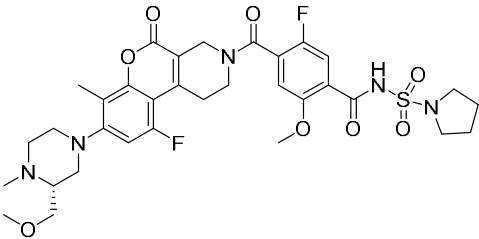
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 299	(m, 4H), 0,71-0,66 (m, 4H).
Ejemplo 298	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N-ciclopropil-N-metilsulfamoil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 259 y 258	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,46 min. m/z 733,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,47-7,44 (m, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,15-4,06 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,39-3,36 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,62-2,58 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,50-2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 3H), 0,78-0,67 (m, 4H).

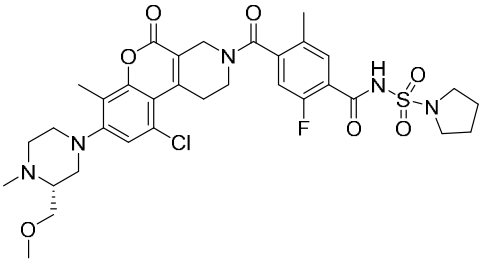
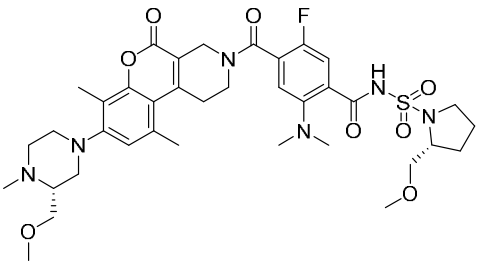
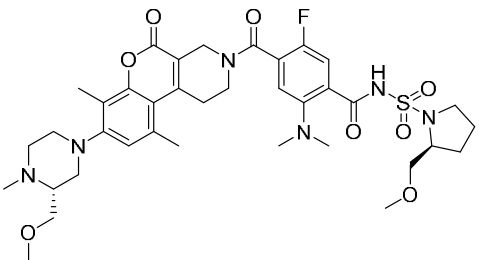
Ejemplo 299	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluoro-N-((1-metilciclopropil)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 300	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,00 min. m/z 718,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,37 (br s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,15-4,07 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,47 (m, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,90-2,84 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,49 (br s, 1H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,52 (s, 3H), 1,44-1,41 (m, 2H), 1,34-1,30 (m, 3H), 0,94-0,91 (m, 2H).
Ejemplo 300	(R)-N-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 187	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,23 min. m/z 759,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,32 (br s, 1H), 7,44-7,41 (m, 1H), 7,23-7,18 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 4,16-4,07 (m, 2H), 4,00 (s, 4H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,53-2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 2,12-2,09 (m, 4H), 1,79-1,74 (m, 2H), 1,36-1,31 (m, 3H).

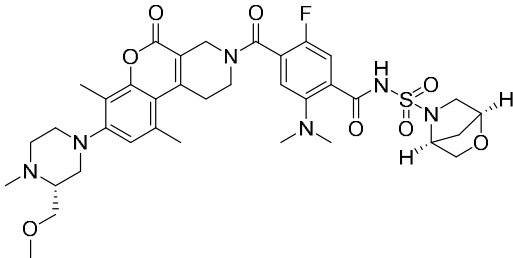
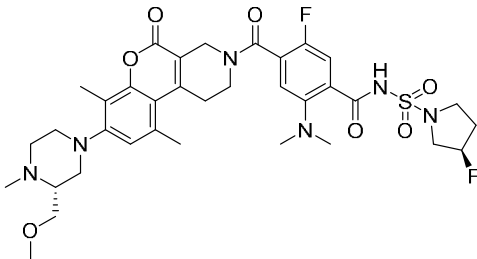
Ejemplo 301	N-((8-oxa-3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 302	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,99 min. m/z 775,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,42 (br s, 1H), 7,43-7,41 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,38 (br s, 2H), 4,21 (br s, 1H), 4,12-4,07 (m, 2H), 3,86 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48 (b sr, 1H), 3,40-3,36 (m, 2H), 3,29-3,26 (m, 6H), 3,19-3,13 (m, 3H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,91-2,84 (m, 2H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,51 (br s, 1H), 2,50 (br s, 1H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,80 (br s, 4H), 1,36-1,31 (m, 3H).
Ejemplo 302	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((S)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 304	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,54 min. m/z 750,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,10 (br s, 1H), 7,53-7,33 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,42-5,29 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,63 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,52-3,45 (m, 2H), 3,39-3,34 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 6H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,50-2,49 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,16-2,00 (m, 2H).

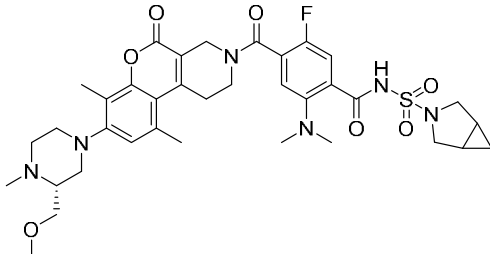
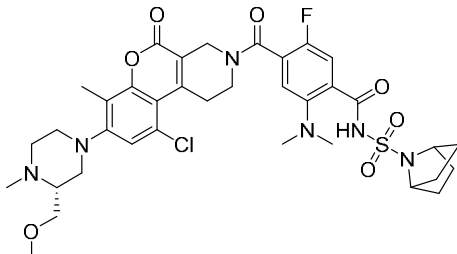
Ejemplo 303	4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 306	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,49 min. m/z 750,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,10 (br, s, 1H), 7,53-7,33 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 5,42-5,29 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,87 (br s, 1H), 3,75-3,66 (m, 2H), 3,63 (br, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,51-3,49 (m, 2H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,33 (br, 1H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 2H), 2,78-2,76 (m, 6H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,50 (br, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 2,16-2,01 (m, 2H).
Ejemplo 304	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 309 y 170	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,43 min. m/z 773,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,07 (br s, 1H), 7,46-7,25 (m, 2H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,22-4,20 (m, 3H), 3,92 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,37-3,34 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,05 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,77-2,75 (m, 6H), 2,66-2,60 (m, 1H), 2,46-2,44 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 3H), 1,83-1,81 (m, 4H), 1,45-1,44 (m, 4H).

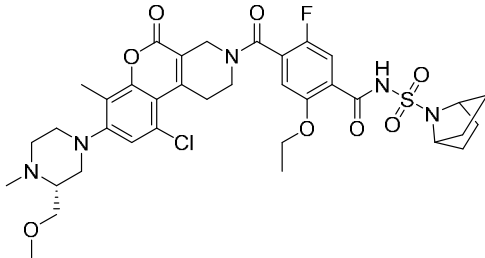
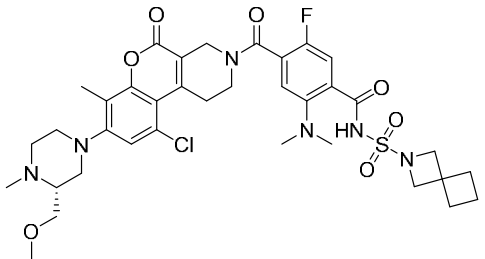
Ejemplo 305	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 309 y 232	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,99 min. m/z 730,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,21-7,15 (m, 1H), 6,93-6,88 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20 (br s, 3H), 3,92 (br s, 1H), 3,82-3,79 (m, 3H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 3H), 2,90-2,83 (m, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,47-2,44 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,45-1,44 (m, 4H).
Ejemplo 306	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-ciclopropoxi-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 310	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,62 min. m/z 719,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,35 (br s, 1H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,24 (s, 1H), 3,99-3,89 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,89-2,87 (m, 2H), 2,84 (s, 6H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 1H), 2,49-2,47 (m, 1H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 0,82-0,70 (m, 4H).
Ejemplo 307	N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-ciclopropoxi-5-fluorobenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,56 min. m/z 787,7 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,43 (br s, 1H), 7,44-7,39 (m, 1H), 7,37-7,35 (m, 1H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,54 (br s, 1H), 4,24 (s, 1H), 4,08 (br s, 2H), 3,95-3,88 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 5H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 3H),

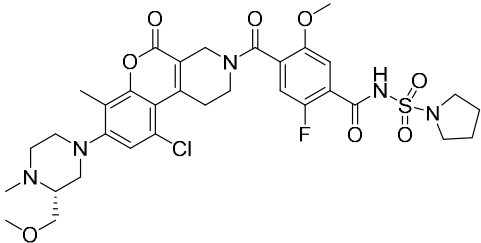
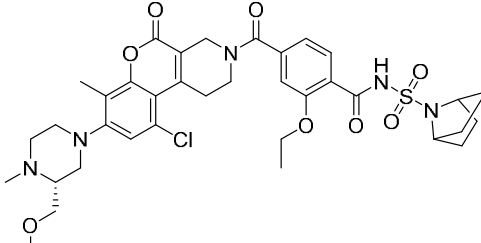
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 311	2,01-1,99 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H), 0,82-0,76 (m, 2H), 0,72-0,68 (m, 2H).
Ejemplo 308	(R)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 309 y 134	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,67 min. m/z 717,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,07 (br s, 1H), 7,56-7,50 (m, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 4H), 3,38-3,36 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,7-2,74 (m, 6H), 2,65-2,59 (m, 1H), 2,44-2,38 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,18 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 309	(R)-5-fluoro-4-(10-fluoro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxi-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 309 y 213	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,82 min. m/z 704,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,46-7,43 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 6,93-6,87 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,84-3,81 (m, 3H), 3,57-3,52 (m, 2H), 3,41-3,40 (m, 4H), 3,36-3,33 (m, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,10-3,05 (m, 3H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,44-2,39 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,22-2,19 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H).

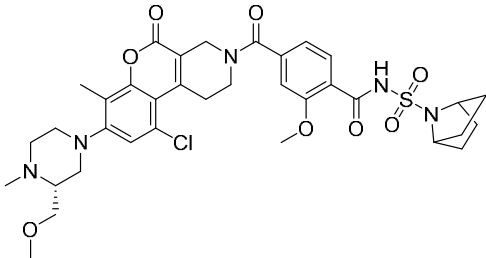
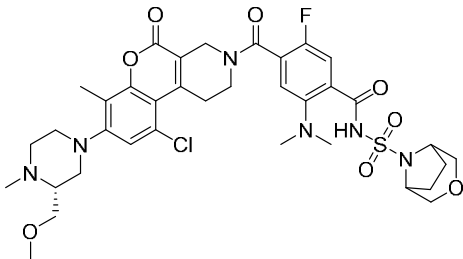
Ejemplo 310	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-5-metil-N-(pirrolidin-1-ilsulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 260	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,53 min. m/z 704,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,58 (br s, 1H), 7,57-7,54 (m, 1H), 7,35-7,28 (m, 1H), 7,08-7,05 (m, 1H), 4,65-4,42 (m, 1H), 4,11-3,72 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,45-3,36 (m, 7H), 3,28 (s, 3H), 3,20-3,14 (m, 2H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,73-2,67 (m, 1H), 2,56 (br s, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,25-2,18 (m, 6H), 1,86-1,80 (m, 4H).
Ejemplo 311	2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((R)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 291	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,06 min, m/z 757,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,91-7,86 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,92-3,83 (br s, 1H), 3,58-3,47 (m, 4H), 3,42-3,35 (m, 3H), 3,32-3,29 (m, 6H), 3,23-3,03 (m, 4H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 6H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,50-2,41 (m, 2H), 2,32-2,24 (m, 7H), 2,08 (br s, 3H) Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 312	2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(((S)-2-(metoximetil)pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida 	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,07 min, m/z 757,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,93-7,83 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 6,84-6,83 (m, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,31 (br s, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,92 (br s, 1H), 3,60-3,46 (m, 4H), 3,43-3,37 (m, 3H), 3,33-3,29 (m, 6H), 3,26-3,05 (m, 4H), 2,91-2,85 (m, 2H), 2,80-2,74 (m, 6H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,50-2,44 (m, 2H), 2,35-2,26 (m, 7H), 2,15 (br s, 3H). Un protón intercambiable no visible.

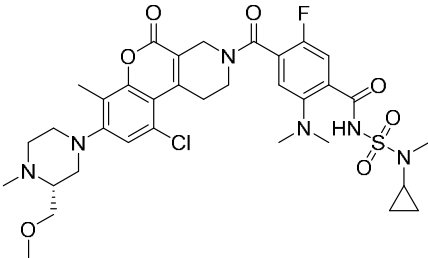
	Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 312	Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 313	N-(((1S,4S)-2-oxa-5-azabicyclo[2.2.1]heptan-5-il)sulfonil)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 313	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,61 min, m/z 741,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,88-7,83 (m, 1H), 7,55-7,48 (m, 1H), 6,83-6,82 (m, 1H), 4,60-4,56 (m, 3H), 4,21 (s, 1H), 3,93-3,89 (m, 1H), 3,72-3,67 (m, 1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,50-3,34 (m, 3H), 3,31-3,29 (m, 3H), 3,25-3,03 (m, 4H), 2,88-2,82 (m, 2H), 2,83-2,76 (m, 6H), 2,69-2,61 (m, 4H), 2,48-2,39 (m, 2H), 2,32-2,22 (m, 7H), 1,85-1,81 (m, 2H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 314	2-(dimetilamino)-5-fluoro-N-(((R)-3-fluoropirrolidin-1-il)sulfonil)-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida 	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,82 min, m/z 731,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,90-7,85 (m, 1H), 7,60-7,53 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 5,34-5,28 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,91 (br s, 1H), 3,86-3,54 (m, 5H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,39-3,33 (m, 1H), 3,31-3,29 (m, 3H), 3,24-3,03 (m, 4H), 2,91-2,83 (m, 2H), 2,80-2,73 (m, 6H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,48-2,42 (m, 2H), 2,33-2,19 (m, 8H).

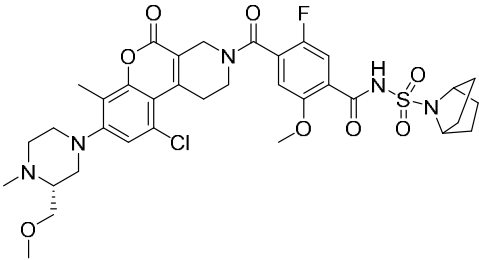
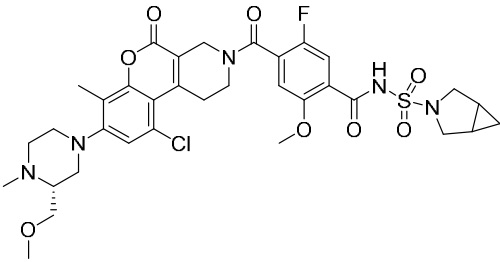
	Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 306	Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 315	N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-2-(dimetilamino)-5-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 314	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,08 min, m/z 725,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H-NMR (400 MHz, CD₃CN) δ 7,92-7,87 (m, 1H), 7,59-7,52 (m, 1H), 6,84-6,82 (m, 1H), 4,56 (s, 1H), 4,21 (s, 1H), 3,93 (br s, 1H), 3,63-3,55 (m, 5H), 3,52-3,47 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,04 (m, 4H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,79-2,73 (m, 6H), 2,69-2,58 (m, 4H), 2,48-2,45 (m, 2H), 2,33-2,25 (m, 6H), 1,58-1,57 (m, 2H), 0,71-0,65 (m, 1H), 0,34-0,31 (m, 1H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 316	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,11 min. m/z 759,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,09 (br s, 1H), 7,47-7,40 (m, 1H), 7,39-7,28 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 3H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,37-3,33 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,78-2,75 (m, 6H), 2,69-2,63 (m, 1H), 2,44-2,41 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,83-1,81

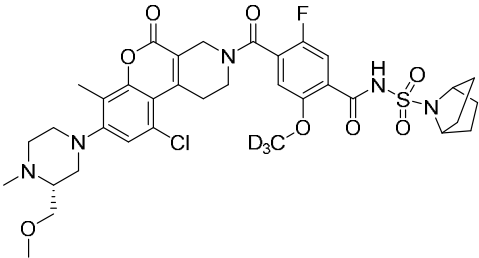
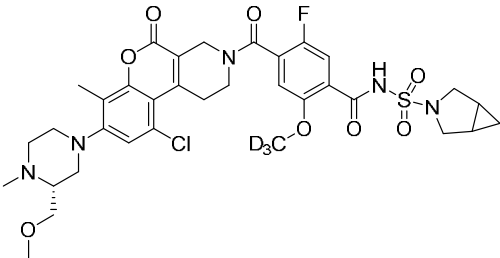
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 170	(m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H).
Ejemplo 317	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxi-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 184	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,27 min. m/z 759,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,46 (br s, 1H), 7,40-7,37 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,22-4,20 (m, 1H), 4,13-4,05 (m, 2H), 3,87 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,47 (br s, 1H), 3,38-3,35 (m, 1H), 3,33-3,27 (m, 5H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,45-2,43 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,46-1,44 (m, 4H), 1,35-1,29 (m, 3H).
Ejemplo 318	(R)-N-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,68 min. m/z 759,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,01 (br s, 1H), 7,54-7,48 (m, 1H), 7,42-7,33 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,98 (s, 4H), 3,87 (br s, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,49 (br s, 1H), 3,39-3,36 (m, 1H), 3,28 (br s, 5H), 3,20-3,17 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,92-2,85 (m, 2H), 2,81-2,78 (m, 6H), 2,72-2,66 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,37 (s, 3H), 2,25-2,21 (m,

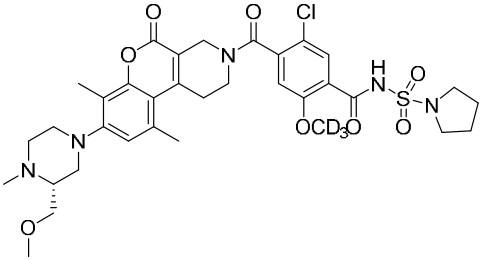
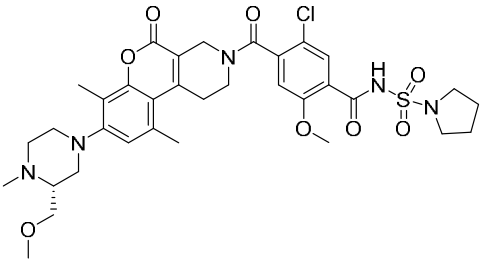
	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 246	3H), 2,12-2,08 (m, 4H), 1,79-1,72 (m, 2H).
Ejemplo 319	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-fluoro-5-metoxi-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 252	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,93 min. m/z 719,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,53 (br s, 1H), 7,32-7,26 (m, 2H), 7,08-7,06 (m, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,09 (br s, 1H), 3,94-3,72 (m, 4H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,45-3,37 (m, 6H), 3,32-3,28 (m, 4H), 3,21-3,18 (m, 2H), 3,13-3,10 (m, 1H), 2,96-2,86 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 1H), 2,67-2,57 (m, 2H), 2,40 (s, 3H), 2,25-2,22 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H).
Ejemplo 320	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-etoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 217	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,42 min. m/z 785,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,49 (br s, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,14-7,09 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,29 (br s, 1H), 4,22 (br s, 2H), 4,14 (br s, 2H), 3,83 (br s, 1H), 3,57-3,50 (m, 2H), 3,31 (br s, 3H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,07-3,05 (m, 1H), 2,87-2,82 (m, 2H), 2,66-2,61 (m, 1H), 2,42-2,37 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,46-1,44 (m,

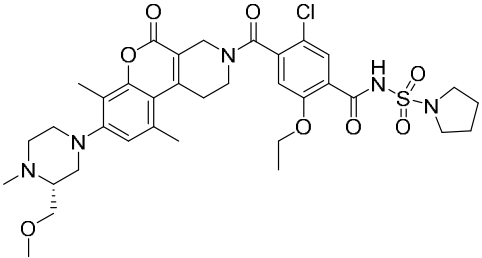
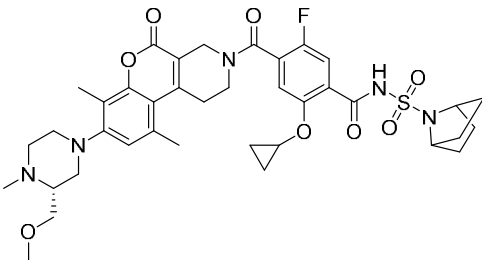
		4H), 1,35 (br s, 3H).
Ejemplo 321	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-metoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 216	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,22 min. m/z 727,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,48-7,45 (m, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,14-7,10 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 4,49 (br s, 1H), 4,30 (br s, 1H), 4,22 (s, 2H), 3,86-3,84 (m, 4H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,34-3,33 (m, 1H), 3,32 (br s, 2H), 3,26 (s, 3H), 3,17-3,14 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,85 (br s, 2H), 2,67-2,62 (m, 1H), 2,43-2,41 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,46-1,45 (m, 4H).
Ejemplo 322	N-((3-oxa-8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,38 min. m/z 774,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,00 (br s, 1H), 7,48-7,41 (m, 1H), 7,39-7,31 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 4,13 (br s, 2H), 3,88 (br s, 1H), 3,59-3,54 (m, 5H), 3,49 (br s, 1H), 3,40-3,38 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 1H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,79-2,76 (m, 6H), 2,71-2,66 (m, 1H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,25-

	Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 248	2,21 (m, 3H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,85-1,82 (m, 2H).
Ejemplo 323	(R)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(N-ciclopropil-N-metilsulfamoil)-2-(dimetilamino)-5-fluorobenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 250	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 8,05 min. m/z 733,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 13,45 (br s, 1H), 7,59-7,53 (m, 1H), 7,48-7,39 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22 (br s, 1H), 3,88-3,87 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,92 (s, 3H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,80-2,77 (m, 6H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,61-2,54 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 0,75-0,69 (m, 4H).

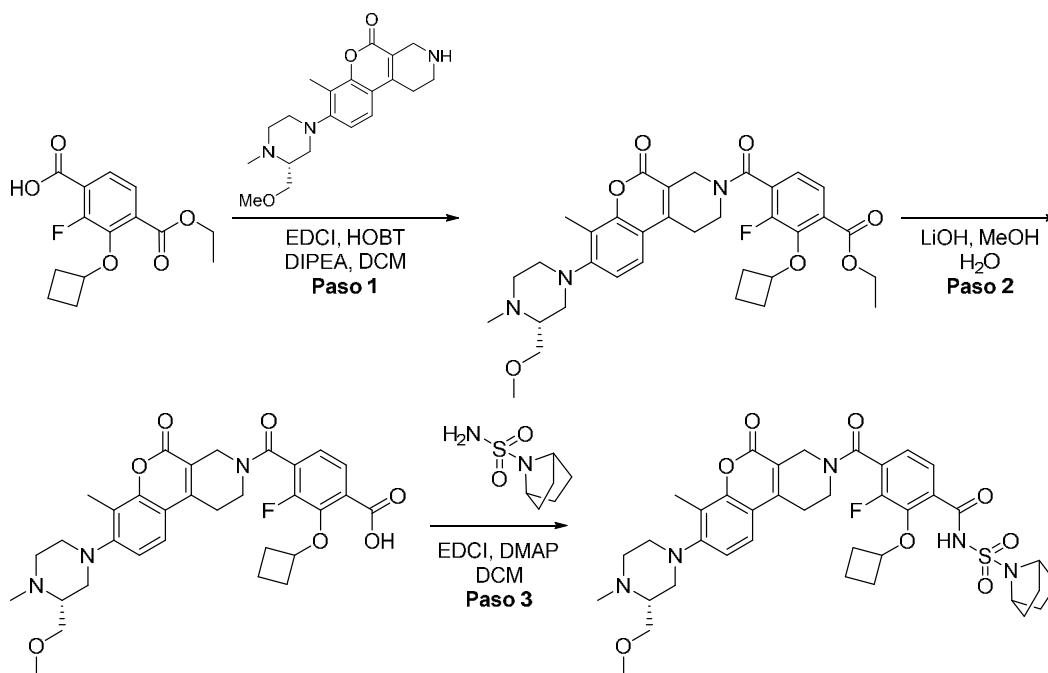
Ejemplo 324	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 232	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,21 min. m/z 746,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,38-7,34 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20 (br s, 3H), 3,87-3,80 (m, 4H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,45-1,43 (m, 4H).
Ejemplo 325	N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-metoxibenzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 233	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,28 min. m/z 731,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,25-7,19 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,85-3,82 (m, 4H), 3,57-3,45 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,07 (m, 1H), 2,89-2,83 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,50-2,45 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,59-1,58 (m, 2H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,31-0,29 (m, 1H).

Ejemplo 326	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-(metoxi-d3)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 234	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,21 min. m/z 748,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,39-7,35 (m, 1H), 7,23-7,17 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20 (br s, 3H), 3,86 (br s, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,48 (br s, 1H), 3,39-3,37 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,19-3,16 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,70-2,64 (m, 1H), 2,50-2,47 (m, 2H), 2,34 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,45-1,44 (m, 4H).
Ejemplo 327	N-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonil)-4-(10-cloro-8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-5-fluoro-2-(metoxi-d3)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 258 y 235	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,28 min. m/z 735,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,45-7,42 (m, 1H), 7,24-7,19 (m, 1H), 7,07-7,05 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,57-3,45 (m, 6H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,27 (br s, 4H), 3,18-3,15 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 2H), 2,69-2,64 (m, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,25-2,21 (m, 3H), 1,59 (br s, 2H), 0,68-0,63 (m, 1H), 0,29-0,28 (m, 1H).

Ejemplo 328	(R)-5-cloro-2-(metoxi-d3)-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 316	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,99 min. m/z 719,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,47 (br s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,28-7,20 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,70-4,35 (m, 1H), 4,09-4,08 (m, 1H), 4,01-3,76 (m, 1H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,42-3,37 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,24-3,23 (m, 1H), 3,18-3,03 (m, 3H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,45-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H).
Ejemplo 329	(R)-5-cloro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 317	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,99 min. m/z 715,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,47 (br s, 1H), 7,59-7,57 (m, 1H), 7,29-7,20 (m, 1H), 6,87-6,84 (m, 1H), 4,70-4,65 (m, 0,5H), 4,39-4,35 (m, 0,5H), 4,10-4,09 (m, 1H), 4,01-3,96 (m, 0,5H), 3,86-3,84 (m, 3H), 3,79-3,75 (m, 0,5H), 3,57-3,54 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 6H), 3,26-3,23 (m, 4H), 3,19-3,09 (m, 2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,70-2,61 (m, 4H), 2,47-2,42 (m, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,83 (m, 4H).

Ejemplo 330	(R)-5-cloro-2-etoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-N-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 318	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,49 min. m/z 729,9 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,56-7,55 (m, 1H), 7,25-7,17 (m, 1H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,70-4,33 (m, 1H), 4,19-4,09 (m, 3H), 4,07-3,78 (m, 1H), 3,57-3,53 (m, 1H), 3,41-3,38 (m, 6H), 3,26 (s, 3H), 3,22 (br s, 1H), 3,17-3,11 (m, 2H), 3,04-3,02 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 2H), 2,70-2,60 (m, 4H), 2,43-2,38 (m, 2H), 2,30 (s, 3H), 2,23-2,20 (m, 3H), 1,85-1,82 (m, 4H), 1,35-1,29 (m, 3H).
Ejemplo 331	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclopropoxi-5-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Sintetizada a partir de los Intermedios 6 y 319	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,16 min. m/z 752,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,43 (br s, 1H), 7,45-7,34 (m, 2H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,21-4,18 (m, 3H), 3,97-3,88 (m, 2H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,50-3,47 (m, 1H), 3,39-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,70-2,62 (m, 4H), 2,51-2,50 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,86-1,84 (m, 4H), 1,44-1,42 (m, 4H), 0,82-0,68 (m, 4H).

Ejemplo 176: (R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida



Paso 1

Una mezcla de ácido 3-ciclobutoxi-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (Intermedio 149, 420 mg, 1,49 mmol), (*R*)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5(2*H*)-ona (Intermedio 5, 553 mg, 1,49 mmol), EDCI (572 mg, 2,98 mmol), HOBT (402 mg, 2,98 mmol) y DIPEA (1,2 g, 8,94 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 mL) y DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (MeOH al 1-5 %/DCM) para proporcionar 2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzoato de (*R*)-etilo (600 mg, 0,97 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método F) Tr = 1,88 min, m/z 622,3 (M+H)⁺ (ES⁺).

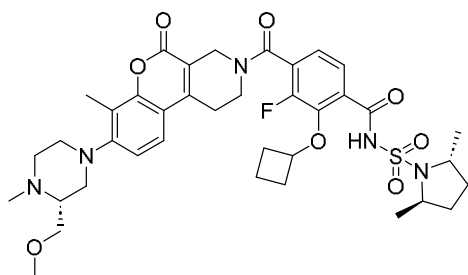
Paso 2

Una mezcla de 2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzoato de (*R*)-etilo (600 mg, 0,97 mmol) y LiOH·H₂O (158 mg, 3,86 mmol) en MeOH (8 mL) se agitó a RT durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiró a presión reducida, el pH de mezcla se ajustó hasta aprox. 3 con HCl aq. a 1 N y se capa acuosa la extrajo con EtOAc (7x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzoico (520 mg, 0,88 mmol) como un sólido marrón. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,44 min, m/z 594,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

Una mezcla de ácido (*R*)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzoico (255 mg, 0,43 mmol), 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida (Intermedio 148, 227 mg, 1,29 mmol), EDCI (165 mg, 0,86 mmol), DMAP (105 mg, 0,86 mmol) en DCM (10 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (10 mL) y DCM (3x10 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters X-SELECT C18 OBD 10 µm 19x250 mm; caudal: 20 mL/min; sistema de disolvente: ACN/(10 mmol/L NH₄HCO₃/agua) gradiente: ACN: 30-95 %; longitud de onda de recolección: 214 nm). Las fracciones se concentraron a presión reducida para retirar el ACN, y el residuo se liofilizó para proporcionar (*R*)-*N*-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-ciclobutoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida (91 mg, 0,12 mmol) como un sólido blanco. HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 7,26 min, m/z 752,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,43 (br s, 1H), 7,59-7,51 (m, 1H), 7,28-7,21 (m, 1H), 7,20-7,14 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,72-4,63 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,20 (br s, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,97 (t, J = 6,0 Hz, 1H), 3,59-3,53 (m, 2H), 3,43-3,41 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,10-3,07 (m, 1H), 2,99-2,85 (m, 4H), 2,72-2,57 (m, 3H), 2,40 (s, 3H), 2,30-2,17 (m, 5H), 2,15-2,06 (m, 2H), 1,87-1,85 (m, 4H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,49-1,41 (m, 5H). Mezcla de rotámeros.

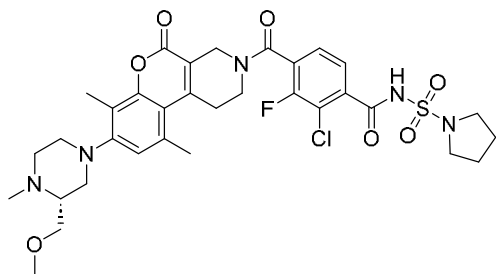
Ejemplo 177: 2-ciclobutoxi-*N*-(((2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-il)sulfonil)-3-fluoro-4-(8-((*R*)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida



Preparado mediante un método análogo al del Ejemplo 176 a partir de ácido 3-ciclobutoxi-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (Intermedio 149, 420 mg, 1,49 mmol) y (*R*)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-3,4-dihidro-1*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-5(2*H*)-ona (Intermedio 5, 553 mg, 1,49 mmol) excepto que el Paso 3 se llevó a cabo con (2*R*,5*R*)-2,5-dimetilpirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 92 mg, 0,12 mmol. Sólido blanco. HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 8,40 min, 754,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,76 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,29-7,17 (m, 2H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,71-4,65 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,27-4,24 (m, 2H), 4,17 (br s, 1H), 3,98-3,96 (m,

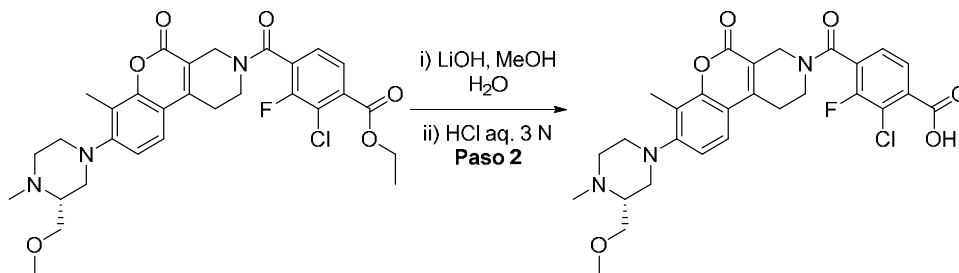
1H), 3,58-3,54 (m, 2H), 3,37 (br s, 1H), 3,26 (s, 3H), 3,16-3,14 (m, 1H), 3,06-2,99 (m, 2H), 2,90-2,82 (m, 3H), 2,65-2,60 (m, 1H), 2,46-2,43 (m, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,29-2,25 (m, 4H), 2,22-2,07 (m, 5H), 1,71-1,66 (m, 1H), 1,55-1,54 (m, 2H), 1,51-1,43 (m, 1H), 1,23-1,21 (m, 6H). Mezcla de rotámeros.

Ejemplo 178: (*R*)-2-cloro-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-*N*-(pirrolidin-1-ilsulfonil)benzamida



Preparado mediante un método análogo al del Ejemplo 176 a partir de ácido 3-cloro-4-(etoxicarbonil)-2-fluorobenzoico (Intermedio 150, 246 mg, 1,00 mmol) y (*R*)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5H-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona (Intermedio 6, 352 mg, 0,95 mmol) excepto que el Paso 2 se realizó como se describirá más adelante y el Paso 3 se llevó a cabo con pirrolidin-1-sulfonamida en lugar de 7-azabicyclo[2.2.1]heptano-7-sulfonamida. Rendimiento: 91 mg, 0,13 mmol. Sólido blanco. HPLC: (Sistema 1, Método D) Tr = 6,80 min, m/z 704,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,28 (br s, 1H), 7,53-7,44 (m, 2H), 6,87-6,86 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,48-3,46 (m, 2H), 3,36 (br s, 2H), 3,35 (br s, 1H), 3,30 (s, 3H), 3,24-3,19 (m, 3H), 3,15-3,09 (m, 2H), 3,04-3,01 (m, 1H), 2,91-2,86 (m, 1H), 2,77-2,72 (m, 2H), 2,72-2,60 (m, 4H), 2,48 (s, 3H), 2,24-2,21 (m, 3H), 1,84-1,82 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.

Paso 2 modificado

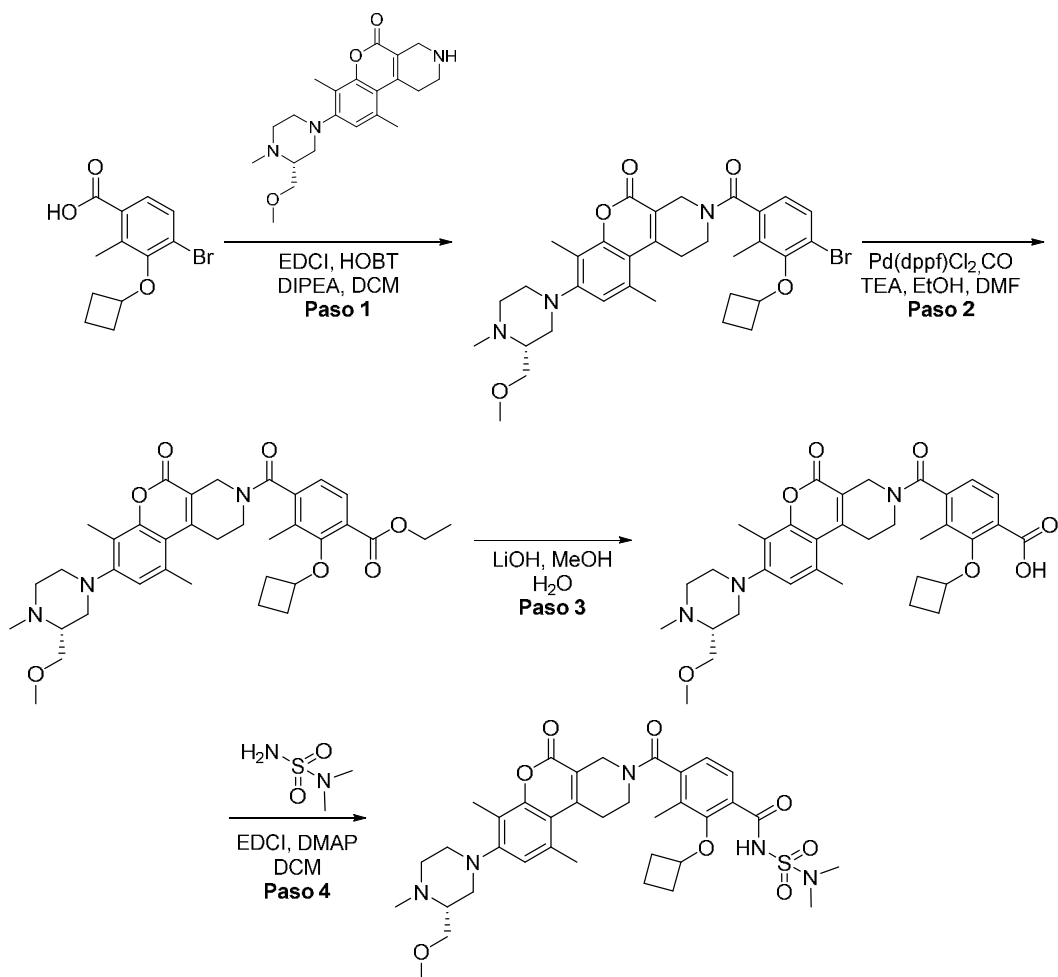


Una mezcla de 2-cloro-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzoato de (*R*)-etilo (350 mg, 0,58 mmol) y LiOH·H₂O (146 mg, 3,48 mmol) en MeOH (8 mL) y H₂O (2 mL) se agitó a RT durante la noche. Los disolventes orgánicos se retiraron a presión reducida y el pH de la mezcla se ajustó hasta aprox. 5 mediante la adición de HCl aq. a 1 N. La capa acuosa resultante se extrajo con DCM

(3x15 mL), las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (R)-1-(4-carboxi-3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-(2-hidroxi-4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-3,6-dimetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (340 mg) como un sólido amarillo. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,23 min; m/z 590,2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Se disolvió ácido (R)-1-(4-carboxi-3-cloro-2-fluorobenzoil)-4-(2-hidroxi-4-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-3,6-dimetilfenil)-1,2,5,6-tetrahidropiridin-3-carboxílico (340 mg, 0,58 mmol) en HCl aq. a 3 N (10 mL) y la solución se agitó a RT durante la noche. La mezcla se repartió entre agua (10 mL) y DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na_2SO_4), se filtraron y se concentraron a presión reducida para proporcionar ácido (R)-2-cloro-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-2,3,4,5-tetrahidro-1H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzoico (280 mg, 0,49 mmol) como un sólido amarillo blanco que se usó en el paso siguiente sin purificación adicional. LCMS: (Sistema 1, Método A) Tr = 1,56 min, m/z 572,3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺ (ES^+).

Ejemplo 179: (R)-2-ciclobutoxi-N-(N,N-dimetilsulfamoil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida



Paso 1

Una mezcla de ácido 4-bromo-3-(ciclobutoxi)-2-metil-benzoico (Intermedio 151, 241 mg, 0,84 mmol), 8-[(3*R*)-3-(metoximetil)-4-metil-piperazin-1-il]-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidrocromeno[3,4-c]piridin-5-ona (Intermedio 6, 285 mg, 0,77 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida (EDCI) (221 mg, 1,15 mmol), monohidrato de 1-hidroxibenzotriazol (176 mg, 1,15 mmol), TEA (0,32 mL, 2,30 mmol) en DCM (5,1 mL) se agitó a RT durante la noche. La reacción se repartió entre agua (20 mL) y DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100 %/iso-hexano y luego MeOH al 1-10 %/DCM) para proporcionar (*R*)-3-(4-bromo-3-ciclobutoxi-2-metilbenzoil)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona (308 mg, 0,48 mmol) como un sólido blanco. LCMS (Sistema 3, método I) Tr = 2,09 min, m/z 636,2 (M-H)⁻ (ES⁻).

Paso 2

Una mezcla de (*R*)-3-(4-bromo-3-ciclobutoxi-2-metilbenzoil)-8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-5*H*-cromeno[3,4-c]piridin-5-ona (302 mg, 0,473 mmol), [1,1'-

bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaldio(II) (17 mg, 0,02 mmol) y trietilamina (0,33 mL, 2,37 mmol) en DMF (1,2 mL) y EtOH (1,2 mL) se agitó a 100 °C durante la noche en atmósfera de CO. La reacción se enfrió hasta RT, se diluyó con EtOAc (20 mL), se filtró a través de celite, y el filtrado se concentró a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice (EtOAc al 20-100 %/iso-hexano y luego MeOH al 1-10 %/DCM) para proporcionar (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-metilbenzoato de etilo (300 mg, 0,48 mmol) como un sólido marrón. LCMS (Sistema 3, método I) Tr = 2,00 min, m/z 632,4 (M+H)⁺ (ES⁺).

Paso 3

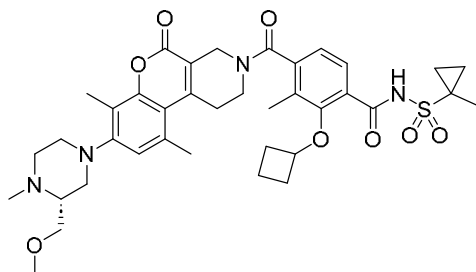
Una mezcla de (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-metilbenzoato (300 mg, 0,48 mmol) y LiOH aq. a 1 N (2,4 mL) en MeOH (2,4 mL) y THF (2,4 mL) se agitó a 40 °C durante la noche. Los disolventes orgánicos se evaporaron a presión reducida y el pH de la fase acuosa se ajustó hasta aprox. 4 con HCl aq. a 1 N. La solución resultante se extrajo con EtOAc (4x30 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron (Na₂SO₄) y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna sobre sílice modificada con C18 (ACN al 5-100 %/ácido fórmico al 0,1 % en agua) para proporcionar ácido (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-metilbenzoico (144 mg, 0,24 mmol) como un sólido blanquecino. LCMS (Sistema 3, método I) Tr = 1,39 min, m/z 604,3 (M-H)⁺ (ES⁺).

Paso 4

Una mezcla de ácido (*R*)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)-3-metilbenzoico (48 mg, 0,08 mmol), *N,N*-dimetilsulfamida (20 mg, 0,16 mmol), EDCI (23 mg, 0,12 mmol) y DMAP (19 mg, 0,16 mmol) en DCM (1,2 mL) se agitó a RT durante la noche. La mezcla de reacción se repartió entre agua (15 mL) y DCM (3x20 mL). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El producto en bruto se purificó mediante HPLC prep. (columna: Waters X-SELECT C18 OBD 10 µm 19x250 mm; caudal: 20 mL/min; sistema de disolvente: ACN/(10 mmol/L NH₄HCO₃/agua) gradiente: ACN: 30-95 %; longitud de onda de recolección: 214 nm). Las fracciones se concentraron a presión reducida para retirar el ACN, y el residuo se liofilizó para proporcionar (*R*)-2-ciclobutoxi-*N*-(*N,N*-dimetilsulfamido)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2*H*-cromeno[3,4-*c*]piridin-3-carbonil)benzamida (28 mg, 0,04 mmol) como un sólido blanco. UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,75 min, 710,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,38-7,36 (m, 1H), 7,05-7,03 (m, 1H), 6,84 (s, 1H), 4,50 (br s, 2H),

4,08 (br s, 1H), 3,86 (br s, 1H), 3,59-3,55 (m, 1H), 3,38-3,34 (m, 2H), 3,28 (s, 3H), 3,24-3,22 (m, 1H), 3,15-3,12 (m, 2H), 3,05-3,01 (s, 2H), 2,90-2,83 (m, 8H), 2,70-2,57 (m, 5H), 2,46-2,41 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,25-2,12 (m, 8H), 1,70-1,68 (m, 1H), 1,46-1,42 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.

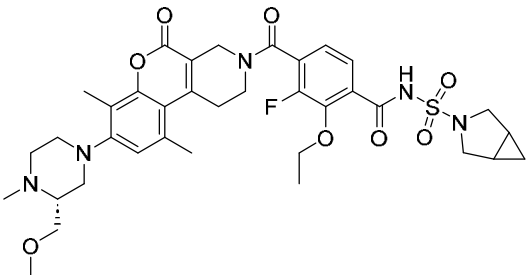
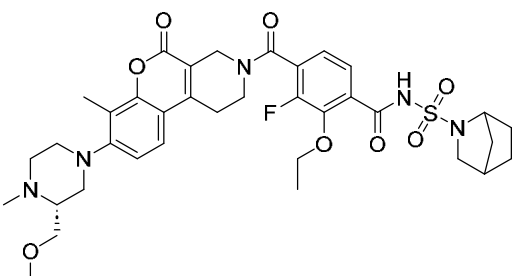
Ejemplo 180: (R)-2-ciclobutoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)-3-metil-N-((1-metilciclopropil)sulfonil)benzamida

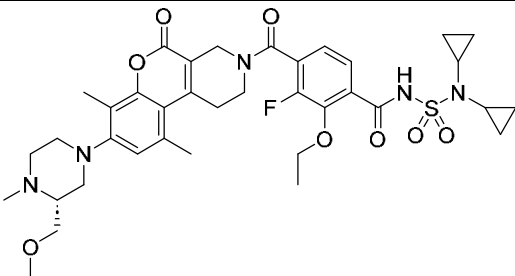
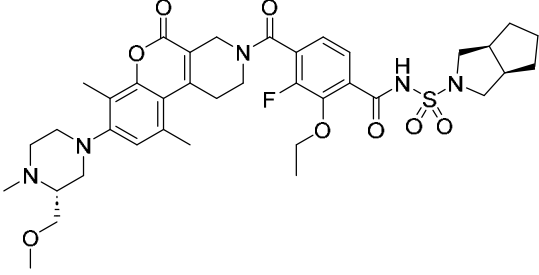
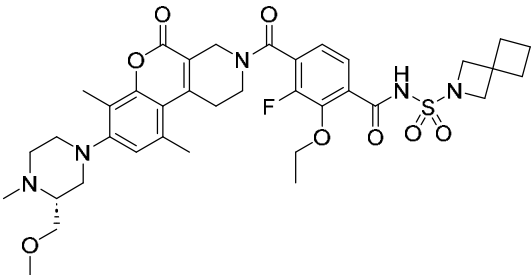


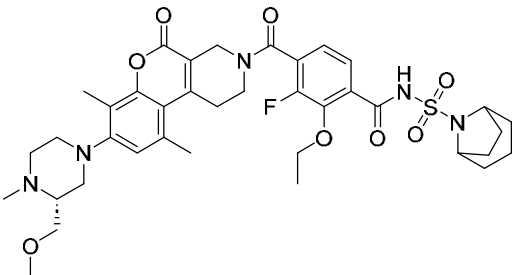
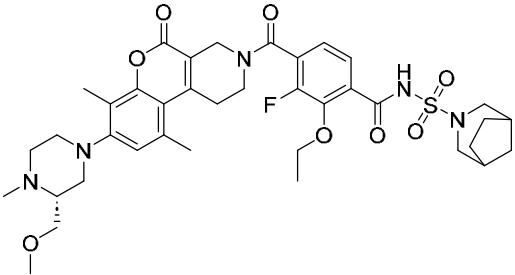
Preparado mediante un método análogo al del Ejemplo 179 excepto que el Paso 4 se llevó a cabo con 1-metilciclopropano-1-sulfonamida en lugar de *N,N*-dimetilsulfamida. Rendimiento: 33 mg, 0,05 mmol. Sólido blanco. UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,76 min, 721,3 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,36 (br s, 1H), 7,32-7,30 (m, 1H), 6,92-7,11 (m, 1H), 6,80 (s, 1H), 4,47 (br s, 2H), 4,04 (br s, 1H), 3,82 (br s, 1H), 3,55-3,52 (m, 1H), 3,35-3,31 (m, 2H), 3,25 (s, 3H), 3,21-3,18 (m, 1H), 3,11-3,08 (m, 2H), 2,99-2,97 (m, 2H), 2,85-2,80 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 4H), 2,41 (s, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,22-2,09 (m, 9H), 1,66 (s, 1H), 1,51 (s, 3H), 1,46-1,43 (m, 3H), 0,88 (s, 2H). Mezcla de rotámeros.

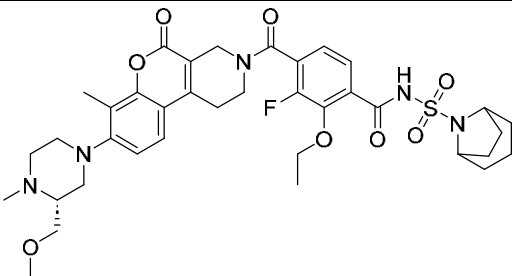
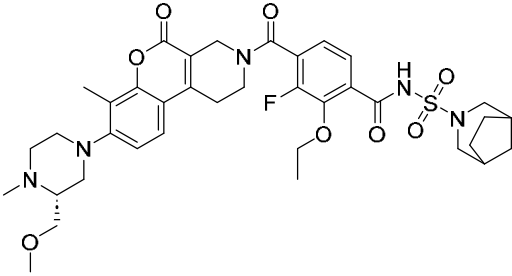
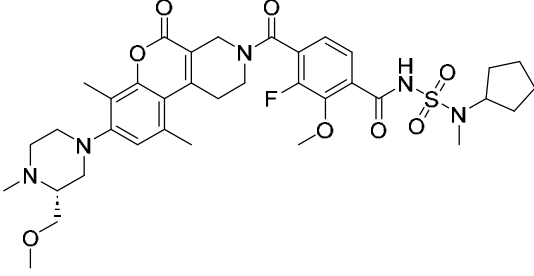
Los ejemplos que siguen se prepararon mediante métodos análogos a los de los Ejemplos 176 o 178:

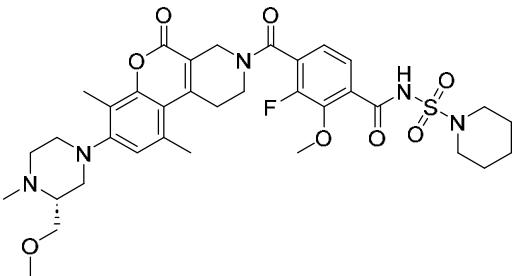
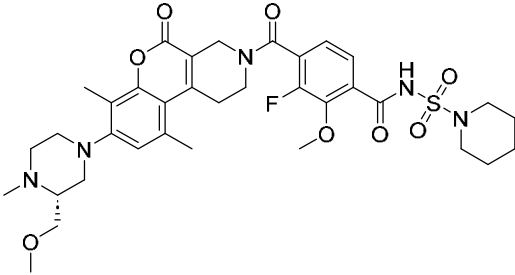
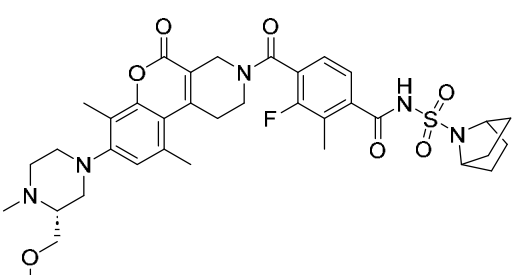
N.º de ejemplo	Nombre / Estructura / Método	Datos de LCMS / ¹ H NMR
Ejemplo 228	(R)-N-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida Método del Ejemplo 176	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,88 min, 740,7 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,29-7,16 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,20-4,10 (m, 5H), 3,92-3,75 (m, 1H), 3,60-3,51 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,28 (s, 4H), 3,23-3,05 (m, 5H), 2,91-2,82 (m, 2H), 2,71-2,62 (m, 5H), 2,39 (s, 2H), 2,25-2,15 (m, 3H), 1,92-1,80 (m, 4H), 1,47-1,40 (m, 4H), 1,32-1,26 (m, 3H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.

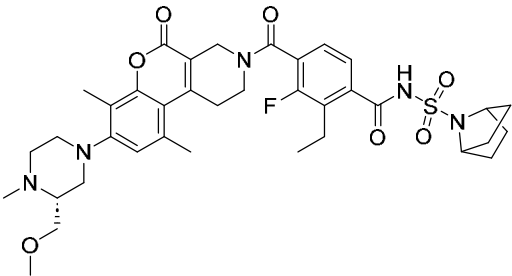
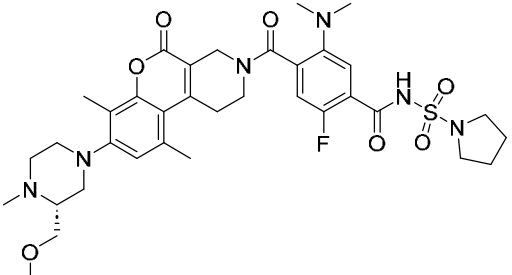
Ejemplo 229	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)sulfonyl)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 176	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,85 min, 726,7 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,48 (br s, 1H), 7,35-7,30 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,90-6,85 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,22-4,10 (m, 3H), 3,90-3,82 (m, 1H), 3,58-3,31 (m, 10H), 3,23-3,05 (m, 4H), 2,93-2,82 (m, 2H), 2,69-2,54 (m, 6H), 2,41-2,34 (m, 3H), 2,27-2,18 (m, 3H), 1,60-1,53 (m, 2H), 1,34-1,23 (m, 3H), 0,72-0,59 (m, 1H), 0,35-0,25 (m, 1H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 230	<i>N</i>-((2-azabicyclo[2.2.1]heptan-2-il)sulfonyl)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 176	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,29 min, 726,2 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,54 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,33-7,30 (m, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,24-4,13 (m, 4H), 3,98 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,45-3,43 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,09-3,04 (m, 2H), 3,00 (br s, 1H), 2,90-2,83 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,59 (br s, 1H), 2,50-2,46 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 1,71-1,61 (m, 4H), 1,44-1,38 (m, 2H), 1,34-1,27 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 231	(<i>R</i>)-<i>N</i>-(<i>N,N</i>-d ciclopropilsulfamoil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,98 min, 740,5 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,11-11,88 (br s, 1H), 7,32-7,29 (m, 1H), 7,20-7,11 (m, 1H), 6,83-6,81 (m, 1H), 4,56-4,48 (m, 1H), 4,18-4,05 (m, 3H), 3,83 (t, J = 5,7 Hz, 1H), 3,53 (dd, J = 10,3, 3,4 Hz, 1H), 3,43-3,36 (m, 2H), 3,24-3,18 (m, 4H), 3,14-3,11 (m,

	 Método del Ejemplo 176	2H), 3,05-3,03 (m, 1H), 2,93-2,90 (m, 1H), 2,84-2,79 (m, 1H), 2,69-2,50 (m, 8H), 2,37 (br s, 3H), 2,20-2,16 (m, 3H), 1,28-1,22 (m, 3H), 0,81-0,70 (m, 4H), 0,66-0,60 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 232	2-etoxi-3-fluoro-<i>N</i>-(((3<i>aR</i>,6<i>aS</i>)-hexahidrociclopenta[<i>c</i>]pirrol-2(1<i>H</i>)-il)sulfonil)-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 176	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 4,13 min, 754,7 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,28-7,26 (m, 1H), 7,19-7,10 (m, 1H), 6,82-6,80 (m, 1H), 4,48 (br s, 1H), 4,17-4,08 (m, 3H), 3,84-3,82 (m, 1H), 3,54-3,41 (m, 4H), 3,38-3,32 (m, 1H), 3,23 (s, 3H), 3,19-3,18 (m, 2H), 3,12-3,05 (m, 2H), 3,05-2,97 (m, 3H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,65-2,58 (m, 6H), 2,50 (s, 1H), 2,32-2,28 (m, 3H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,72-1,57 (m, 3H), 1,52-1,35 (m, 3H), 1,29-1,22 (m, 3H). Mezcla de rotámeros. Un protón intercambiable no visible
Ejemplo 233	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 176	HPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,97 min, 740,8 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 7,33-7,31 (m, 1H), 7,21-7,13 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 3,91-3,86 (m, 5H), 3,58-3,56 (m, 1H), 3,47-3,40 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,25-3,22 (m, 1H), 3,19-3,07 (m, 3H), 2,99-2,97 (m, 1H), 2,87 (t, J = 10,3 Hz, 1H), 2,73-2,62 (m, 6H), 2,44 (br s, 2H), 2,24-2,21 (m, 3H), 2,09 (t, J = 7,8 Hz, 4H), 1,80-1,72 (m, 2H), 1,33-1,23 (m, 4H). Mezcla de rotámeros. Un protón intercambiable no visible

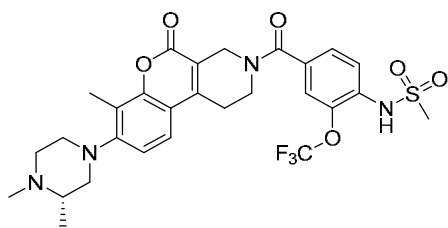
Ejemplo 234	<i>N</i>-((8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 176	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,54 min, 754,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,52 (br s, 1H), 7,30-7,17 (m, 2H), 6,86-6,84 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,20-4,13 (m, 5H), 3,87 (t, J = 5,6 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,46-3,45 (m, 1H), 3,39-3,35 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,16-3,13 (m, 2H), 3,06-3,04 (m, 1H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,51-2,49 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 5H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,34-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 235	<i>N</i>-((3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 176.	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,72 min, 754,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,49 (br s, 1H), 7,34-7,32 (m, 1H), 7,26-7,17 (m, 1H), 6,86-6,85 (m, 1H), 4,50 (br s, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 3,87 (t, J = 5,4 Hz, 1H), 3,58-3,54 (m, 1H), 3,48-3,45 (m, 1H), 3,40-3,38 (m, 3H), 3,27 (s, 3H), 3,24 (br s, 1H), 3,16-3,14 (m, 2H), 3,07-3,00 (m, 3H), 2,92-2,81 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 4H), 2,54-2,51 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,27 (br s, 2H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 5H), 1,44-1,41 (m, 1H), 1,34-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 236	<i>N</i>-((8-azabicyclo[3.2.1]octan-8-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((<i>R</i>)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,39 min, m/z 740,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,52 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,20-

	 Método del Ejemplo 176.	4,12 (m, 5H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,58-3,55 (m, 2H), 3,40-3,37 (m, 1H), 3,27 (s, 3H), 3,17-3,15 (m, 1H), 3,08-3,05 (m, 1H), 2,99 (br s, 1H), 2,91-2,83 (m, 3H), 2,68-2,63 (m, 1H), 2,53-2,49 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,29-2,26 (m, 3H), 2,04-2,01 (m, 2H), 1,74-1,64 (m, 5H), 1,53-1,51 (m, 3H), 1,33-1,27 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 237	N-((3-azabicyclo[3.2.1]octan-3-il)sulfonil)-2-etoxi-3-fluoro-4-(8-((R)-3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7-metil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonilo)  Método del Ejemplo 176	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,56 min, m/z 740,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 11,44 (br s, 1H), 7,59-7,50 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 7,24-7,16 (m, 1H), 7,10-7,06 (m, 1H), 4,53 (br s, 1H), 4,22-4,13 (m, 3H), 3,99-3,96 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 2H), 3,40-3,38 (m, 3H), 3,28 (s, 3H), 3,18-3,16 (m, 1H), 3,09-3,00 (m, 4H), 2,94-2,84 (m, 3H), 2,70-2,65 (m, 1H), 2,57-2,51 (m, 2H), 2,38 (s, 3H), 2,33-2,26 (m, 5H), 1,63-1,41 (m, 6H), 1,34-1,28 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 238	(R)-N-(N-ciclopentil-N-metilsulfamoil)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2H-cromeno[3,4-c]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 178	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,97 min, 728,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7,31-7,17 (m, 2H), 6,89-6,82 (m, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 3,94-3,86 (m, 4H), 3,57-3,33 (m, 7H), 3,23-3,03 (m, 5H), 2,90-2,82 (m, 5H), 2,66-2,60 (m, 4H), 2,35 (s, 3H), 2,25-2,16 (m, 3H), 1,78-1,48 (m, 8H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros

Ejemplo 239	(<i>R</i>)-3-fluoro-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(piperidin-1-ilsulfonil)benzamida  Método del Ejemplo 178	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,00 min, 714,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,36 (br s, 1H), 7,33-7,31 (m, 1H), 7,24-7,15 (m, 1H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19 (s, 1H), 3,94-3,91 (m, 3H), 3,88 (t, J = 5,8 Hz, 1H), 3,58-3,55 (m, 1H), 3,49-3,46 (m, 1H), 3,43-3,39 (m, 1H), 3,28 (s, 3H), 3,23 (br s, 5H), 3,18-3,15 (m, 2H), 3,09-3,06 (m, 1H), 2,95-2,93 (m, 1H), 2,88-2,83 (m, 1H), 2,72-2,57 (m, 6H), 2,40 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,57-1,56 (m, 4H), 1,49-1,48 (m, 2H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 240	(<i>R</i>)-3-fluoro-<i>N</i>-((4-fluoropiperidin-1-il)sulfonil)-2-metoxi-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 178	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,77 min, 732,4 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, ACN-<i>d</i>₃) δ: 7,22-7,13 (m, 1H), 6,83-6,76 (s, 1H), 4,88-4,75 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,19 (s, 1H), 4,10-4,02 (m, 3H), 3,90 (s, 1H), 3,59-3,35 (m, 8H), 3,22-3,04 (m, 5H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,72-2,52 (m, 6H), 2,37-2,23 (m, 6H), 2,05-1,83 (m, 5H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 241	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonil)-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahidro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-2-metilbenzamida 	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 6,88 min, 710,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,43 (br s, 1H), 7,37-7,30 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,51 (br s, 1H), 4,19-4,17 (m, 3H), 3,88-3,86 (m, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,45 (br s, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,23-3,17 (m, 2H), 3,13-3,07 (m, 2H), 2,99-2,96 (m, 1H), 2,89-2,84 (m, 1H), 2,75-2,62 (m, 6H), 2,44 (s, 3H), 2,31-2,28 (m, 3H), 2,24-

	Método del Ejemplo 178	2,20 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,43-1,41 (m, 4H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 242	(<i>R</i>)-<i>N</i>-((7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)sulfonyl)-2-etil-3-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)benzamida  Método del Ejemplo 178	HPLC: (Sistema 1, Método H) Tr = 7,11 min, 724,0 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,35 (br s, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 6,87-6,85 (m, 1H), 4,52 (br s, 1H), 4,19-4,17 (m, 3H), 3,88 (br s, 1H), 3,59-3,56 (m, 1H), 3,45-3,43 (m, 2H), 3,29 (s, 3H), 3,23 (br s, 1H), 3,19-3,17 (m, 1H), 3,13-3,08 (m, 2H), 3,00-2,97 (m, 1H), 2,87-2,84 (m, 1H), 2,79-2,62 (m, 8H), 2,44 (s, 3H), 2,24-2,20 (m, 3H), 1,85-1,83 (m, 4H), 1,44-1,42 (m, 4H), 1,18-1,11 (m, 3H). Mezcla de rotámeros.
Ejemplo 243	(<i>R</i>)-5-(dimetilamino)-2-fluoro-4-(8-(3-(metoximetil)-4-metilpiperazin-1-il)-7,10-dimetil-5-oxo-1,3,4,5-tetrahydro-2<i>H</i>-cromeno[3,4-<i>c</i>]piridin-3-carbonil)-<i>N</i>-(pirrolidin-1-il)sulfonyl)benzamida  Método del Ejemplo 178	UPLC: (Sistema 3, Método K) Tr = 3,77 min, 713,6 (M+H)⁺ (ES⁺). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ: 11,57 (br s, 1H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,88-6,84 (m, 1H), 4,56-4,39 (m, 1H), 4,20-3,99 (m, 2H), 3,68-3,54 (m, 2H), 3,46-3,34 (m, 5H), 3,27 (s, 3H), 3,18-3,00 (m, 4H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,74-2,69 (m, 5H), 2,67-2,61 (m, 3H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,35-2,32 (m, 3H), 2,22 (d, J = 12,4 Hz, 3H), 1,84-1,78 (m, 4H). Un protón intercambiable no visible. Mezcla de rotámeros.

El ejemplo de referencia 1 (RE1) corresponde al Ejemplo 5 en US2019/0284198A1 (Daiichi Sankyo Company Limited):



Ejemplo biológico 1 – ensayo de inhibición de MTHFD1 y MTHFD2

Protocolo experimental

Se añadieron 30 μ L de cada compuesto a evaluar resuspendidos en DMSO (Fisher, 2212435) a una concentración de 1-100 mM a 2 placas de 96 pocillos (Corning, fondo redondeado, 734-1547) y se diluyeron en serie 1 en 3 en DMSO (11x), y luego se diluyeron de manera adicional 1 en 40 en agua destilada. Luego, 2 μ L de las diluciones en serie se cuadraron por duplicado en 4 placas de 384 pocillos (Grenier Bio-One Ltd, 788096). También se prepararon dos columnas de pocillos de DMSO sin compuesto (controles de señal alta y baja). Se utilizaron placas de ensayo 2x para los ensayos MTHFD1 y MTHFD2, respectivamente. 7 μ L de agente de amortiguación de ensayo que contenía Hepes a 200 mM (Fisher, 2212435), pH 8, MgCl₂ a 10 mM (Sigma, M1028), NaPO₄ a 10 mM (Sigma, 71507), Tween20 al 0,010 % (VWR, 663684B) y agua destilada y NADP a 30 mM (ensayo MTHFD1) (Alfa Aesar, S08H026) o NAD⁺ a 600 μ M (ensayo MTHFD2) (Thermo Scientific, T12H054). Las enzimas humanas recombinantes MTHFD1 y MTHFD2 (Gustafsson R. 2017) se añadieron al agente de amortiguación de ensayo en concentraciones finales de 200 nM y 40 nM respectivamente antes de la adición a los pocillos que contenían compuesto. Se añadió agente de amortiguación de ensayo sin enzima a los pocillos de control de señal baja. Luego, las placas de ensayo se sellaron y se incubaron en un agitador de placas durante 30 minutos a temperatura ambiente a 600 rpm, antes de agregar folitixorina (Toronto Research Chemicals Inc, F680350) hasta concentraciones finales de 360 μ M y 800 μ M para MTHFD1 y MTHFD2 respectivamente; las placas se volvieron a sellar y se incubaron nuevamente como se describió anteriormente durante 20 minutos. La reacción enzimática se detuvo con la adición de 1 μ L de un inhibidor dual de MTHFD1 D/C-d/MTHFD2 (se puede utilizar cualquier inhibidor dual de MTHFD1 D/C-d/MTHFD2 con una IC₅₀ <30 nM contra MTHFD1 D/C-d/MTHFD2) hasta una concentración final de 10 μ M. Se utilizó el sistema de detección NAD(P)H-GLOTM (G9061) para medir formas reducidas de NADH y NADPH, leídas utilizando el nódulo de Pherastar Luminescence.

Los resultados se expresaron como un porcentaje de señal luminiscente directamente proporcional al NADPH producido por la reacción enzimática, donde 0 % es una reacción libre de enzima y 100 % es una enzima desinhibida. Los compuestos de prueba y el estándar (Compuesto de referencia 1) se evaluaron en cada experimento en varias concentraciones para

obtener una curva de competencia a partir de la cual se calculó su IC_{50} .

En este ensayo se evaluaron compuestos de fórmula (I) y los resultados de IC_{50} de esos compuestos evaluados se mostrarán en la Tabla 1 a continuación. El Ejemplo de referencia 1 también se evaluó en este ensayo. A continuación se definirán los valores de IC_{50} de MTHFD1 y MTHFD2 y los umbrales de relación IC_{50} de MTHFD1/MTHFD2 (es decir, la medida de la selectividad de la inhibición de MTHFD2 con respecto a MTHFD1).

Umbral de IC_{50} :

Banda	IC_{50} (μM)
A	>5
B	de 1 a 5
C	de 0,1 a <1
D	de 0,01 a <0,1
E	de 0,001 a <0,01

Umbral de relación de IC_{50} :

Banda	Relación de IC_{50} de MTHFD1/MTHFD2
F	<3
G	de 3 a 9,0
H	de >9,0 a 30
J	>30

Tabla 1 – Valores de IC_{50} de MTHFD1 y MTHFD2

Compuesto	IC_{50} de MTHFD1	IC_{50} de MTHFD2	Relación de IC_{50} de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 1	C	C	F
Ejemplo 2	C	D	G
Ejemplo 3	D	D	F
Ejemplo 4	E	E	F
Ejemplo 5	E	D	F

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 6	E	D	F
Ejemplo 7	D	D	F
Ejemplo 8	D	D	F
Ejemplo 9	D	D	F
Ejemplo 10	D	D	F
Ejemplo 11	E	E	F
Ejemplo 12	E	E	F
Ejemplo 13	E	E	F
Ejemplo 14	D	D	F
Ejemplo 15	D	D	F
Ejemplo 16	E	E	F
Ejemplo 17	E	D	F
Ejemplo 18	D	E	G
Ejemplo 19	C	C	F
Ejemplo 20	E	E	G
Ejemplo 21	C	C	F
Ejemplo 22	E	E	F
Ejemplo 23	E	E	F
Ejemplo 24	E	E	F

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 25	E	E	F
Ejemplo 26	E	E	F
Ejemplo 27	E	E	F
Ejemplo 28	E	E	F
Ejemplo 29	D	D	F
Ejemplo 30	D	D	F
Ejemplo 31	D	E	G
Ejemplo 32	C	D	J
Ejemplo 33	C	D	H
Ejemplo 34	C	E	J
Ejemplo 35	E	E	F
Ejemplo 36	E	E	F
Ejemplo 37	E	E	F
Ejemplo 38	D	E	G
Ejemplo 39	D	E	G
Ejemplo 40	D	E	H
Ejemplo 41	E	E	G
Ejemplo 42	E	E	G
Ejemplo 43	E	E	F

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 44	E	E	F
Ejemplo 45	D	E	H
Ejemplo 46	D	E	H
Ejemplo 47	E	E	G
Ejemplo 48	E	E	F
Ejemplo 49	E	E	F
Ejemplo 50	E	E	F
Ejemplo 51	E	E	F
Ejemplo 52	E	E	F
Ejemplo 53	E	D	F
Ejemplo 54	D	D	F
Ejemplo 55	D	E	G
Ejemplo 56	E	E	F
Ejemplo 57	E	E	F
Ejemplo 58	E	E	F
Ejemplo 59	E	E	F
Ejemplo 60	E	E	F
Ejemplo 61	E	E	F
Ejemplo 62	E	D	F

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 63	E	E	F
Ejemplo 64	E	E	F
Ejemplo 65	E	D	F
Ejemplo 66	E	E	F
Ejemplo 67	E	E	F
Ejemplo 68	E	E	F
Ejemplo 69	D	D	G
Ejemplo 70	D	E	G
Ejemplo 71	D	E	F
Ejemplo 72	E	E	F
Ejemplo 73	E	E	F
Ejemplo 74	E	E	F
Ejemplo 75	E	E	G
Ejemplo 76	D	E	G
Ejemplo 77	E	E	F
Ejemplo 78	E	E	F
Ejemplo 79	D	E	H
Ejemplo 80	D	D	G
Ejemplo 81	D	E	H

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 82	D	E	G
Ejemplo 83	D	E	G H*
Ejemplo 84	D	E	G
Ejemplo 85	E	E	F
Ejemplo 86	D	D	F
Ejemplo 87	D	E	G
Ejemplo 88	E	E	F
Ejemplo 89	E	E	F
Ejemplo 90	D	D	F
Ejemplo 91	E	E	G
Ejemplo 92	D	E	H
Ejemplo 93	D	D	G
Ejemplo 94	D	D	F
Ejemplo 95	C	C	F
Ejemplo 96	E	E	G
Ejemplo 97	D	D	F
Ejemplo 98	D	E	F
Ejemplo 99	D	D	F
Ejemplo 100	D	D	F

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 101	B	C	H
Ejemplo 102	D	D	F
Ejemplo 103	E	E	G
Ejemplo 104	A	C	H
Ejemplo 105	C	C	G
Ejemplo 106	C	D	H
Ejemplo 107	B	C	G
Ejemplo 108	D	D	F
Ejemplo 109	D	D	F
Ejemplo 110	D	D	F
Ejemplo 111	D	D	F
Ejemplo 112	A	C	G
Ejemplo 113	D	C	F
Ejemplo 114	D	C	F
Ejemplo 115	D	D	F
Ejemplo 116	E	D	F
Ejemplo 117	B	C	H
Ejemplo 118	B	C	H
Ejemplo 119	C	D	G

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 120	C	D	F
Ejemplo 121	E	D	F
Ejemplo 122	D	D	F
Ejemplo 123	C	D	F
Ejemplo 124	C	C	F
Ejemplo 125	E	D	F
Ejemplo 126	D	D	F
Ejemplo 127	C	D	H
Ejemplo 128	B	D	H
Ejemplo 129	B	D	J
Ejemplo 130	B	D	J
Ejemplo 131	C	D	G
Ejemplo 132	C	D	H
Ejemplo 133	C	C	G
Ejemplo 134	D	D	G
Ejemplo 135	D	E	G
Ejemplo 136	C	D	H
Ejemplo 137	C	D	G
Ejemplo 138	C	D	H

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 139	C	C	G
Ejemplo 140	C	C	F
Ejemplo 141	D	D	F
Ejemplo 142	D	D	G
Ejemplo 143	C	D	G
Ejemplo 144	C	E	J
Ejemplo 145	C	E	J
Ejemplo 146	D	E	F
Ejemplo 147	D	E	G
Ejemplo 148	D	E	G
Ejemplo 149	D	E	F
Ejemplo 150	B	D	J
Ejemplo 151	B	D	J
Ejemplo 152	A	C	H
Ejemplo 153	B	D	H
Ejemplo 154	B	C	H
Ejemplo 155	C	D	H
Ejemplo 156	C	D	H
Ejemplo 157	C	D	H

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 158	C	D	H
Ejemplo 159	A	C	H
Ejemplo 160	B	C	H
Ejemplo 161	B	D	J
Ejemplo 162	C	C	F
Ejemplo 163	A	C	H
Ejemplo 164	A	C	H
Ejemplo 165	A	C	H
Ejemplo 166	A	C	G
Ejemplo 167	A	C	H
Ejemplo 168	A	B	F
Ejemplo 169	C	D	H
Ejemplo 170	C	D	G
Ejemplo 171	C	D	G
Ejemplo 172	D	D	F
Ejemplo 173	B	B	F
Ejemplo 174	C	D	G
Ejemplo 175	B	D	J
Ejemplo 176	D	D	F

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 177	C	C	F
Ejemplo 178	C	D	J
Ejemplo 179	C	D	G
Ejemplo 180	C	D	G
Ejemplo 181	C	D	H
Ejemplo 182	B	C	G
Ejemplo 183	A	C	H
Ejemplo 184	B	C	J
Ejemplo 185	A	C	H
Ejemplo 186	C	C	F
Ejemplo 187	A	C	H
Ejemplo 188	B	D	H
Ejemplo 189	B	C	H
Ejemplo 190	A	C	H
Ejemplo 191	A	C	G
Ejemplo 192	C	C	F
Ejemplo 193	B	D	J
Ejemplo 194	C	D	G
Ejemplo 195	B	D	J

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 196	B	D	J
Ejemplo 197	D	D	G
Ejemplo 198	C	C	F
Ejemplo 199	B	C	H
Ejemplo 200	C	D	H
Ejemplo 201	B	D	J
Ejemplo 202	C	D	H
Ejemplo 203	C	D	G
Ejemplo 204	B	D	J
Ejemplo 205	D	D	G
Ejemplo 206	D	D	F
Ejemplo 207	D	D	F
Ejemplo 208	D	D	F
Ejemplo 209	D	D	F
Ejemplo 210	B	D	J
Ejemplo 211	B	D	H
Ejemplo 212	D	E	F
Ejemplo 213	D	E	G
Ejemplo 214	D	D	F

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 215	D	C	F
Ejemplo 216	C	D	G
Ejemplo 217	C	D	G
Ejemplo 218	C	D	H
Ejemplo 219	D	D	G
Ejemplo 220	C	D	H
Ejemplo 221	C	D	H
Ejemplo 222	D	E	F
Ejemplo 223	E	E	F
Ejemplo 224	C	E	J
Ejemplo 225	C	E	J
Ejemplo 226	C	D	J
Ejemplo 227	C	E	H
Ejemplo 228	C	D	G
Ejemplo 229	D	D	G
Ejemplo 230	C	D	F
Ejemplo 231	D	D	F
Ejemplo 232	D	D	F
Ejemplo 233	D	D	F

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 234	D	D	F
Ejemplo 235	C	D	G
Ejemplo 236	D	D	F
Ejemplo 237	D	D	F
Ejemplo 238	C	D	H
Ejemplo 239	C	D	H
Ejemplo 240	C	D	H
Ejemplo 241	C	D	H
Ejemplo 242	C	D	H
Ejemplo 243	B	D	J
Ejemplo 244	C	D	J
Ejemplo 245	B	E	J
Ejemplo 246	C	E	J
Ejemplo 247	C	E	J
Ejemplo 248	C	E	J
Ejemplo 249	C	E	J
Ejemplo 250	B	E	J
Ejemplo 251	C	E	J
Ejemplo 252	C	E	J

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 253	C	E	J
Ejemplo 254	C	E	J
Ejemplo 255	B	E	J
Ejemplo 256	B	E	J
Ejemplo 257	C	E	J
Ejemplo 258	D	E	H
Ejemplo 259	C	E	J
Ejemplo 260	C	E	J
Ejemplo 261	C	E	J
Ejemplo 262	B	E	J
Ejemplo 263	D	E	J
Ejemplo 264	D	E	J
Ejemplo 265	C	E	J
Ejemplo 266	C	E	J
Ejemplo 267	C	E	J
Ejemplo 268	C	E	J
Ejemplo 269	D	E	J
Ejemplo 270	B	E	J
Ejemplo 271	B	D	H

Compuesto	IC₅₀ de MTHFD1	IC₅₀ de MTHFD2	Relación de IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 272	C	D	H
Ejemplo 273	C	D	H
Ejemplo 274	C	D	H
Ejemplo 275	C	D	G
Ejemplo 276	C	D	H
Ejemplo 277	C	D	H
Ejemplo 278	C	D	H
Ejemplo 279	C	D	H
Ejemplo 280	C	D	H
Ejemplo 281	C	D	H
Ejemplo 282	C	D	H
Ejemplo 283	B	D	H
Ejemplo 284	C	D	H
Ejemplo 285	C	D	H
Ejemplo 286	C	D	J
Ejemplo 287	C	D	H
Ejemplo 288	B	D	J
Ejemplo 289	C	D	J
Ejemplo 290	C	D	J

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 291	B	D	J
Ejemplo 292	C	D	J
Ejemplo 293	C	D	J
Ejemplo 294	C	D	J
Ejemplo 295	B	D	J
Ejemplo 296	C	D	H
Ejemplo 297	C	D	H
Ejemplo 298	C	D	G
Ejemplo 299	C	D	H
Ejemplo 300	C	D	H
Ejemplo 301	C	D	J
Ejemplo 302	C	D	J
Ejemplo 303	C	E	J
Ejemplo 304	B	D	J
Ejemplo 305	B	D	J
Ejemplo 306	C	D	J
Ejemplo 307	B	D	J
Ejemplo 308	C	E	J
Ejemplo 309	B	D	J

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, 1
Ejemplo 310	B	D	J
Ejemplo 311	B	E	J
Ejemplo 312	C	E	J
Ejemplo 313	C	E	J
Ejemplo 314	C	E	H
Ejemplo 315	C	E	J
Ejemplo 316	B	D	J
Ejemplo 317	C	D	J
Ejemplo 318	C	E	J
Ejemplo 319	B	D	J
Ejemplo 320	C	E	J
Ejemplo 321	B	D	J
Ejemplo 322	B	E	J
Ejemplo 323	C	E	J
Ejemplo 324	C	D	J
Ejemplo 325	C	E	J
Ejemplo 326	B	E	J
Ejemplo 327	C	E	J
Ejemplo 328	B	D	J

Compuesto	IC ₅₀ de MTHFD1	IC ₅₀ de MTHFD2	Relación de IC ₅₀ de MTHFD1/MTHFD2
Ejemplo de referencia 1	C ¹	D ¹	G H*, ¹
Ejemplo 329	B	E	J
Ejemplo 330	C	D	J
Ejemplo 331	C	E	J

*valor medio después de aumentar el número de repeticiones

¹ Los valores específicos (promedio de múltiples repeticiones) son: IC₅₀ de MTHFD1 = 0,41 µM, IC₅₀ de MTHFD2 = 0,045 µM, relación IC₅₀ de MTHFD1/MTHFD2 = 9,1.

Todos los compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo mostraron actividad de inhibición al menos contra MTHFD2, y determinados compuestos de fórmula (I) mostraron actividad de inhibición contra MTHFD1 y MTHFD2 como lo muestran los valores en la Tabla 1. Determinados compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo fueron más potentes que el Ejemplo de referencia 1 en el ensayo de MTHFD1. Determinados compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo fueron más potentes que el Ejemplo de referencia 1 en el ensayo de MTHFD2. Determinados compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo fueron más potentes que el Ejemplo de referencia 1 en el ensayo de MTHFD1 y de MTHFD2.

Determinados compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo tuvieron una selectividad comparable para MTHFD2 en comparación con el Ejemplo de referencia 1 como lo muestran los valores de la relación MTHFD1/MTHFD2. Determinados compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo fueron más selectivos con respecto a MTHFD2 que el Ejemplo de referencia 1 como lo muestran los valores de la relación MTHFD1/MTHFD2. Los compuestos preferidos tuvieron una selectividad de, por ejemplo, al menos 10 veces, por ejemplo, al menos 20 veces, por ejemplo, al menos 30 veces, por ejemplo, al menos 50 veces, por ejemplo, al menos 100 veces con respecto a MTHFD2, como lo muestran los valores de la relación MTHFD1/MTHFD2. Otros compuestos preferidos tuvieron una selectividad de al menos 200 veces, por ejemplo, al menos 300 veces, por ejemplo, al menos 600 veces con respecto a MTHFD2, como lo muestran los valores de la relación MTHFD1/MTHFD2.

Ejemplo biológico 2 – ensayo del receptor nicotínico neuronal α4β2 (radioligando agonista)

Protocolo experimental

El ensayo se adquirió de Eurofins CEREP (referencia de catálogo 3029). Los homogeneizados de membrana celular (30 µg de proteína) se incubaron durante 120 min a 4 °C con [3H]citisina a 0,6 nM en ausencia o presencia del compuesto de prueba en un agente de amortiguación que contenía Tris-HCl a 50 mM (pH 7,4), NaCl a 120 mM, KCl a 5 mM, CaCl₂ a 2,5 mM y MgCl₂ a 1 mM. La unión no específica se determinó en presencia de bitartrato de nicotina a 10 µM. Después de la incubación, las muestras se filtraron rápidamente al vacío a través de filtros de fibra de vidrio (GF/B, Packard) previamente remojados con PEI al 0,3 % y se enjuagaron varias veces con Tris-HCl helado a 50 mM utilizando un recolector de células de 96 muestras (Unifilter, Packard). Los filtros se secaron y luego se contaron para determinar la radiactividad en un contador de centelleo (Topcount, Packard) utilizando un cóctel de centelleo (Microscint 0, Packard). Los resultados se expresaron como porcentaje de inhibición de la unión específica del radioligando de control. El compuesto de referencia convencional fue bitartrato de nicotina. Los compuestos de prueba y el compuesto de referencia convencional se evaluaron en cada experimento en varias concentraciones para obtener una curva de competencia a partir de la cual se calculó su IC₅₀.

Se evaluaron varios ejemplos de compuestos de fórmula (I) para evaluar su afinidad por el receptor nicotínico neuronal α4β2 humano expresado en células SH-SY5Y transfectadas, determinada en un ensayo de unión de radioligando.

Los resultados se mostrarán en la Tabla 2 más adelante. El Ejemplo de referencia 1 también se evaluó en este ensayo.

Umbral de IC₅₀:

Banda	IC ₅₀ de receptor nicotínico α4β2 (µM)
K	<2
L	de 2 a 20
M	de >20 a 100
N	>100

Tabla 2 – Valores de IC₅₀ de receptor nicotínico α4β2

Compuesto	IC ₅₀ de receptor nicotínico α4β2 [µM]
Ejemplo de referencia 1	K
Ejemplo 1	L
Ejemplo 2	M

Compuesto	IC ₅₀ de receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ [μ M]
Ejemplo de referencia 1	K
Ejemplo 3	M
Ejemplo 4	M
Ejemplo 12	N
Ejemplo 18	N
Ejemplo 20	L
Ejemplo 24	M
Ejemplo 25	M
Ejemplo 45	M
Ejemplo 54	N
Ejemplo 69	N
Ejemplo 144	M
Ejemplo 145	N
Ejemplo 147	M
Ejemplo 150	M
Ejemplo 156	M
Ejemplo 174	M
Ejemplo 175	M

Los resultados mostrados en la Tabla 2 indican que el Ejemplo de referencia 1 tiene actividad contra el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ con una IC₅₀ <2 μ M, mientras que todos los compuestos de fórmula (I) evaluados mostraron una IC₅₀ del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ ≥ 2 μ M y normalmente >20 μ M. Por lo tanto, los compuestos de fórmula (I) son considerablemente menos activos contra el receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ que el Ejemplo de referencia 1. Estos datos indican que no se espera que los compuestos de fórmula (I) presenten efectos fuera del objetivo asociados al receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ *in vivo*, a diferencia del Ejemplo de referencia 1 que muestra una IC₅₀ del receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$ <3 μ M. Por lo tanto, esos compuestos de fórmula (I) parecen ser superiores al Ejemplo de referencia 1 como fármacos candidatos para desarrollo debido a la falta de efectos fuera del objetivo observados.

Ejemplo biológico 3 – Ensayo de proliferación de linfocitos T CD4+ humanos

La estimulación mediante antígenos promueve la reprogramación metabólica de los linfocitos T para satisfacer las mayores demandas biosintéticas y bioenergéticas de la célula durante la

inflamación. MTHFD2 es fundamental para que los linfocitos T CD4 activadas mantengan la síntesis de purina *de novo* y promuevan la proliferación. La inhibición de MTHFD2 conduce al agotamiento de los depósitos de purina y a la acumulación de intermedios biosintéticos de purina, ya que el ciclo se bloquea y, como resultado, se inhibe la proliferación.

La actividad de un inhibidor de MTHFD2 en el ensayo de proliferación de linfocitos T CD4+ humanos es una indicación de que el inhibidor puede utilizarse para tratar la inflamación y las enfermedades autoinmunitarias *in vivo*. Además, muestra que el inhibidor es capaz de inhibir MTHFD2 en las mitocondrias al penetrar las membranas celulares y mitocondriales.

Protocolo experimental

Los linfocitos T CD4+ humanos criopreservados de tres donantes, aislados de conos de sangre humana utilizando el kit de aislamiento de CD4+ (StemCell, 17952), se descongelaron y se centrifugaron a 300 xg durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los sobrenadantes se decantaron y los pelets se volvieron a suspender en 10 mL de cRPMI (dFBS al 10 % (Gibco, 26400044) + PenStrep al 1 % (Merk, P4333) + L-glutamina al 1 % (Fisher, 11500626)+ ácido fólico a 25 nM (Sigma, F8758) + RPMI libre de folato (ThermoFisher, 27016021). Las células se contaron utilizando el celómetro Auto2000 (Nexcelom) y la tinción de viabilidad AOPI (Nexcelom, NEXCCS2-0106). Las células se centrifugaron a 500 x g durante 4 minutos a temperatura ambiente antes de volver a suspender los pelets en 1 mL de dPBS 1x (Invitrogen, 14190250). Se tomó una muestra de 20 µL como control sin teñir y se completó con cRPMI. Se reconstituyó 1 vial de CFSE (Invitrogen, C34554) con 18 µL de DMSO (Merk, D2650) y la solución madre se diluyó 1 en 2500 en dPBS 1x para lograr una concentración final de CFSE de 1 µM. Las células se incubaron a temperatura ambiente durante 8 minutos en un rotador en la oscuridad. Se agregaron 13 mL de cRPMI a cada tubo y las células se centrifugaron a 500 x g durante 4 minutos a temperatura ambiente antes de que los pelets se volvieran a suspender en 10 mL de cRPMI. Las células se contaron utilizando el celómetro Auto2000 y la tinción de viabilidad AO/PI y la concentración se ajustaron a $0,6 \times 10^6$ células/mL en cRPMI. Se añadieron 150 µL de células a placas de fondo redondeado de 96 pocillos tratadas con cultivo de tejidos (Corning, 734-0027) para 100 000 células/pocillo y 50 µL de perlas estimuladoras 4X CD3/28 (Gibco, 10548353), en una proporción de perlas con respecto a células de 1:1, que se habían lavado en dPBS 1x antes de su uso. Se incluyeron pocillos de control para citometría de flujo y los pocillos de borde se llenaron con 200 µL de dPBS 1x. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 2 días antes del tratamiento con compuestos. Los compuestos se agregaron en una respuesta de dosis de 8 puntos utilizando el Tecan D300e, intervalo de concentración 10 µM – 316 pM y se agregó el Ejemplo 4 (10 µM) a cada placa como control positivo. Las células se incubaron a 37 °C, 5 % de CO₂ durante 2 días más antes de la tinción de flujo y la recolección del sobrenadante.

El último día, las placas se centrifugaron a 500 x g durante 4 minutos a temperatura ambiente. Se transfirieron 125 µL de sobrenadantes a una placa de poliestireno de 96 pocillos con fondo

en V y se almacenaron a -80°C . Las placas se agitaron suavemente para romper los pelets de células antes de agregar $125\ \mu\text{L}$ de PBS 1x a cada pocillo. Las placas se centrifugaron a $500 \times g$ durante 4 minutos a temperatura ambiente y los sobrenadantes se eliminaron de las placas mediante aspiración. Las placas se agitaron suavemente y se añadieron $30\ \mu\text{L}$ de tinción viva/muerta (Invitrogen, L34975) en dPBS 1x y se incubaron durante 15 minutos en la oscuridad a 4°C . Se añadieron $170\ \mu\text{L}$ de agente de amortiguación de citometría de flujo (1x dPBS + FBS al 2 % (Gibco, 11550356) + EDTA a 2 mM (Invitrogen, 15575020)) a cada pocillo y las placas se centrifugaron a $500 \times g$ durante 4 minutos antes de aspirar los sobrenadantes. Las placas se agitaron suavemente y se agregaron $100\ \mu\text{L}$ de solución de fijación BD Cytotfix (BD Biosciences, 554655) a todos los pocillos y se incubaron durante 10 minutos en la oscuridad a 4°C . Se agregaron $100\ \mu\text{L}$ de agente de amortiguación de citometría de flujo y las placas se centrifugaron a $500 \times g$ durante 4 minutos antes de aspirar los sobrenadantes de las placas. Los pocillos se volvieron a suspender en $200\ \mu\text{L}$ de agente de amortiguación de citometría de flujo y las placas se almacenaron a 4°C antes de ejecutarlas en el citómetro de flujo.

Los datos se analizaron utilizando FlowJo y se aplicó la matriz de compensación a todas las muestras. Los parámetros se establecieron utilizando muestras no teñidas ni estimuladas. Los datos se normalizaron con respecto al control del vehículo de DMSO, donde el 0 % representa una inhibición total de la proliferación. Los compuestos de prueba se evaluaron en cada experimento en varias concentraciones para obtener una curva de competencia a partir de la cual se calculó su IC_{50} .

En este ensayo se evaluaron compuestos de fórmula (I) y los resultados de IC_{50} de esos compuestos evaluados se mostrarán en la Tabla 3 a continuación. El Ejemplo de referencia 1 también se evaluó en este ensayo. Los valores de IC_{50} de proliferación se definirán a continuación.

Umbral de IC_{50} :

Banda	IC_{50} (μM)
A	>5
B	de 1 a 5
C	de 0,1 a <1
D	de 0,03 a <0,1
E	de 0,01 a <0,03
F	de 0,001 a <0,01

Tabla 3 – Valores de IC_{50} de proliferación de linfocitos T CD4+ humanos

Compuesto	IC₅₀ de proliferación
Ejemplo de referencia 1	D ¹
Ejemplo 1	F
Ejemplo 3	F
Ejemplo 4	F
Ejemplo 15	F
Ejemplo 22	E
Ejemplo 50	F
Ejemplo 54	E
Ejemplo 69	F
Ejemplo 98	E
Ejemplo 128	B
Ejemplo 129	C
Ejemplo 130	B
Ejemplo 135	E
Ejemplo 136	D
Ejemplo 144	F
Ejemplo 145	E
Ejemplo 147	F
Ejemplo 149	F
Ejemplo 150	E
Ejemplo 151	C

Compuesto	IC₅₀ de proliferación
Ejemplo de referencia 1	D ¹
Ejemplo 155	E
Ejemplo 156	D
Ejemplo 157	D
Ejemplo 169	C
Ejemplo 171	C
Ejemplo 174	E
Ejemplo 175	B
Ejemplo 178	C
Ejemplo 181	E
Ejemplo 193	D
Ejemplo 195	B
Ejemplo 196	A
Ejemplo 199	C
Ejemplo 201	C
Ejemplo 202	E
Ejemplo 210	A
Ejemplo 211	B
Ejemplo 216	E
Ejemplo 217	E
Ejemplo 218	D

Compuesto	IC₅₀ de proliferación
Ejemplo de referencia 1	D ¹
Ejemplo 219	E
Ejemplo 221	D
Ejemplo 223	F
Ejemplo 224	D
Ejemplo 225	D
Ejemplo 226	D
Ejemplo 228	F
Ejemplo 241	C
Ejemplo 244	C
Ejemplo 245	D
Ejemplo 246	C
Ejemplo 247	E
Ejemplo 248	D
Ejemplo 249	D
Ejemplo 250	D
Ejemplo 251	D
Ejemplo 253	E
Ejemplo 254	E
Ejemplo 255	E
Ejemplo 256	E

Compuesto	IC₅₀ de proliferación
Ejemplo de referencia 1	D ¹
Ejemplo 257	F
Ejemplo 259	D
Ejemplo 260	E
Ejemplo 262	D
Ejemplo 263	E
Ejemplo 264	E
Ejemplo 265	C
Ejemplo 266	B
Ejemplo 267	C
Ejemplo 268	F
Ejemplo 270	B
Ejemplo 276	F
Ejemplo 281	F
Ejemplo 291	D
Ejemplo 292	F
Ejemplo 294	E
Ejemplo 302	E
Ejemplo 303	E
Ejemplo 304	E
Ejemplo 308	F

Compuesto	IC₅₀ de proliferación
Ejemplo de referencia 1	D ¹
Ejemplo 310	D
Ejemplo 311	F
Ejemplo 312	E
Ejemplo 313	D
Ejemplo 314	F
Ejemplo 315	F
Ejemplo 316	D
Ejemplo 318	E
Ejemplo 319	C
Ejemplo 320	E
Ejemplo 321	D
Ejemplo 322	D
Ejemplo 324	C
Ejemplo 325	C
Ejemplo 326	C
Ejemplo 327	C
Ejemplo 328	C
Ejemplo 329	C
Ejemplo 330	C
Ejemplo 331	D

¹ El valor específico (promedio de múltiples repeticiones) es: IC₅₀ de proliferación = 0,035 µM

La mayoría de los compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo mostraron actividad inhibidora como lo muestran los valores en la Tabla 3. Ciertos compuestos de fórmula (I) que se evaluaron en este ensayo fueron más potentes que el Ejemplo de referencia 1.

Referencias

Las siguientes publicaciones citadas en la presente memoria descriptiva se incorporan en su totalidad al presente documento mediante referencia.

Adewale Fadaka, Basiru Ajiboye, Oluwafemi Ojo, Olusola Adewale, Israel Olayide, Rosemary Emuowhochere. Biology of glucose metabolism in cancer cells. *Journal of Oncological Sciences* 2017; 3(2):45-51

Aune, T.M., Crooke, P.S., Patrick, A.E., Tossberg, J.T., Olsen, N.J. y Spurlock, C.F. Expression of long non-coding RNAs in autoimmunity and linkage to enhancer function and autoimmune disease risk genetic variants. *Journal of Autoimmunity* 2017; 81, 99–109.

Barbara Frigerio, Claudia Bizzoni, Gerrit Jansen, Christopher P Leamon, Godefridus J Peters, Philip S Low, Larry H Matherly, Mariangela Figini. Folate receptors and transporters: biological role and diagnostic/therapeutic targets in cancer and other diseases. *J Exp Clin Cancer Res.* 12 de mar. de 2019;38(1):125.

Chan ES, Cronstein BN. Methotrexate--how does it really work? *Nat Rev Rheumatol.* Mar. de 2010;6(3):175-8.

Christensen KE, Patel H, Kuzmanov U, Mejia NR, MacKenzie RE. Disruption of the *mthfd1* gene reveals a monofunctional 10-formyltetrahydrofolate synthetase in mammalian mitochondria. *J Biol Chem.* 4 de mar. de 2005;280(9):7597-602.

Christine R Cuthbertson, Zahra Arabzada, Armand Bankhead 3rd, Armita Kyani, Nouri Neamati. A Review of Small-Molecule Inhibitors of One-Carbon Enzymes: SHMT2 and MTHFD2 in the Spotlight. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 1.º de mar. de 2021;4(2):624-646.

Derek Lee, Iris Ming-Jing Xu, David Kung-Chun Chiu, Robin Kit-Ho Lai, Aki Pui-Wah Tse, Lynna Lan Li, Cheuk-Ting Law, Felice Ho-Ching Tsang, Larry Lai Wei, Cerise Yuen-Ki Chan, Chun-Ming Wong, Irene Oi-Lin Ng, Carmen Chak-Lui Wong. Folate cycle enzyme MTHFD1L confers metabolic advantages in hepatocellular carcinoma. *J Clin Invest.* 1.º de mayo de 2017;127(5):1856-1872.

Ducker, G.S. y Rabinowitz, J.D. One-Carbon Metabolism in Health and Disease. *Cell Metabolism.* 2017; 25, 27–42.

Field MS, Kamynina E, Watkins D, Rosenblatt DS, Stover PJ. Human mutations in methylenetetrahydrofolate dehydrogenase 1 impair nuclear de novo thymidylate biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 13 de ene. de 2015;112(2):400-5.

Freidman, N., Chen, I., Wu, Q., Briot, C., Holst, J., Font, J., Vandenberg, R. y Ryan, R. Amino acid transporters and exchangers from the SLC1A family: structure, mechanism and roles in physiology and cancer. *Neurochem. Res.* 2020; 45, 1268–1286

J L Grem. 5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development *Invest New Drugs.* Nov. de 2000;18(4):299-313.

Robert Gustafsson, Ann-Sofie Jemth, Nina M S Gustafsson, Katarina Färnegårdh, Olga Loseva, Elisée Wiita, Nadilly Bonagas, Leif Dahllund, Sabin Llona-Minguez, Maria Häggblad, Martin Henriksson, Yasmin Andersson, Evert Homan, Thomas Helleday, Pål Stenmark. Crystal Structure of the Emerging Cancer Target MTHFD2 in Complex with a Substrate-Based Inhibitor. *Cancer Res.* 15 de feb. de 2017;77(4):937-948.

Kawai, J., Toki, T., Ota, M., Inoue, H., Takata, Y., Asahi, T., Suzuki, M., Shimada, T., Ono, K., Suzuki, K., et al. Discovery of a Potent, Selective, and Orally Available MTHFD2 Inhibitor (DS18561882) with in Vivo Antitumor Activity. *J. Med. Chem.* 2019; 62, 10204–10220.

Henry Kurniawan, Takumi Kobayashi, Dirk Brenner. The emerging role of one-carbon metabolism in T cells. *Curr Opin Biotechnol.* Abr. de 2021;68:193-201

Li AM. y Ye, J. The PHGDH enigma: Do cancer cells only need serine or also a redox modulator? *Cancer Lett.* 2020; 476, 97–105.

Marie-Lisa Eich, Maria Del Carmen Rodriguez Pena, Darshan Shimoga Chandrashekar, Alcides Chaux, Sumit Agarwal, Jennifer B Gordetsky, James E Ferguson, Guru P Sonpavde, George J Netto, Sooryanarayana Varambally. Expression and Role of Methylenetetrahydrofolate Dehydrogenase 1 Like (MTHFD1L) in Bladder Cancer. *Transl Oncol.* Nov. de 2019;12(11):1416-1424.

Roland Nilsson, Mohit Jain, Nikhil Madhusudhan Nina Gustafsson Sheppard, Laura Strittmatter, Caroline Kampf, Jenny Huang, Anna Asplund, Vamsi K Mootha. Metabolic enzyme expression highlights a key role for MTHFD2 and the mitochondrial folate pathway in cancer. *Nat Commun.* 2014;5:3128.

Ayaka Sugiura, Gabriela Andrejeva, Kelsey Voss, Darren R Heintzman, Xincheng Xu, Matthew Z Madden, Xiang Ye, Katherine L Beier, Nowrin U Chowdhury, Melissa M Wolf, Arissa C Young, Dalton L Greenwood, Allison E Sewell, Shailesh K Shahi, Samantha N Freedman, Alanna M Cameron, Patrik Foerch, Tim Bourne, Juan C Garcia-Canaveras, John Karijolic, Dawn C Newcomb, Ashutosh K Mangalam, Joshua D Rabinowitz, Jeffrey C Rathmell. MTHFD2 is a metabolic checkpoint controlling effector and regulatory T cell fate and function. *Immunity.* 11 de ene. de 2022;55(1):65-81.

Toriello HV. Folic acid and neural tube defects. *Genet Med.* 2005;7:283–4.

Yang, M. y Vousden, K.H. Serine and one-carbon metabolism in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16, 650–662.

Yuan Li, Zhang Chen, Jikai Cui, Jizhang Yu, Yuqing Niu, Shuan Ran, Song Wang, Weicong Ye, Heng Xu, Xi Zhang, Jie Wu, Jiahong Xia. MTHFD2 ablation in T cells protects against heart

transplant rejection by perturbing IRF4/PD-1 pathway through the metabolic-epigenetic nexus. *J Heart Lung Transplant*. 24 de jul. de 2023;S1053-2498(23).

Yulia Shulpekova, Vladimir Nechaev, Svetlana Kardasheva, Alla Sedova, Anastasia Kurbatova, Elena Bueverova, Arthur Kopylov, Kristina Malsagova, Jabulani Clement Dlamini, Vladimir Ivashkin. The Concept of Folic Acid in Health and Disease. *Molecules*. 18 de jun. de 2021;26(12):3731.

Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med*. 2009;11:e4.

Kerschbaumer A., Sepriano A., Smolen J.S., van der Heijde D., Dougados M., van Vollenhoven R., McInnes I.B., Bijlsma J.W.J., Burmester G.R., de Wit M., et al. Efficacy of pharmacological treatment in rheumatoid arthritis: A systematic literature research informing the 2019 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis*. 2020:1–15.

Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., Combe B., Cutolo M., de Wit M., Dougados M., et al. Treating rheumatoid arthritis to target: Recommendations of an international task force. *Ann. Rheum. Dis*. 2010;69:631–637.

Díaz-Manera J., García R.R., Illa I. Treatment strategies for myasthenia gravis: An update. *Expert Opin. Pharmacother*. 2012;13:1873–1883.

Gotterer L., Li Y. Maintenance immunosuppression in myasthenia gravis. *J. Neurol. Sci*. 2016;369:294–302.

Chantam W. Rheumatic manifestations of systemic disease: Sarcoidosis. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2010;22:85–90.

Baughman R.P., Lower E.E. A clinical approach to the use of methotrexate for sarcoidosis. *Thorax*. 1999;54:742–746.

Mahr A.D., Jover J.A., Spiera R.F., Hernández-García C., Fernández-Gutiérrez B., LaValley M.P., Merkel P.A. Adjunctive Methotrexate for Treatment of Giant Cell Arteritis. An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Arthritis Rheum*. 2007;56:2789–2797.

Ferrara G., Mastrangelo G., Barone P., La Torre F., Martino S., Pappagallo G., Ravelli A., Taddio A., Zulian F., Cimaz R. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: Advice and recommendations from the MARAJIA expert consensus meeting. *Pediatr. Rheumatol*. 2018;16:46.

Przemysław Koźmiński, Paweł Krzysztof Halik, Raphael Chesori, Ewa Gniazdowska. Overview of Dual-Acting Drug Methotrexate in Different Neurological Diseases, Autoimmune Pathologies and Cancers. *Int J Mol Sci*. 14 de mayo de 2020;21(10):3483

Canellos G.P., Skarin A.T., Rosenthal D.S., Moloney W.C., Frei E. Methotrexate as a single agent and in combination chemotherapy for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma of unfavorable histology. *Cancer Treat. Rep*. 1981;65:125–129.

- Khan R.B., Shi W., Thaler H.T., DeAngelis L.M., Abrey L.E.** Is Intrathecal Methotrexate Necessary in the Treatment of Primary CNS Lymphoma? *J. Neurooncol.* 2002;58:175–178. doi: 10.1023/A:1016077907952.
- Batchelor T.T., Kolak G., Ciordia R., Foster C.S., Henson J.W.** High-Dose Methotrexate for Intraocular Lymphoma. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:711–715.
- Fahey J.B.** High-Dose Methotrexate and Primary Central Nervous System Lymphoma. *J. Neurosci. Nurs.* 2007;39:83–88.
- Zhu J.-J., Gerstner E.R., Engler D.A., Mrugala M.M., Nugent W., Nierenberg K., Hochberg F.H., Betensky R.A., Batchelor T.T.** High-dose methotrexate for elderly patients with primary CNS lymphoma. *Neuro-Oncology.* 2009;11:211–215.
- Gong F., Meng Q., Liu C., Zhao Y.** Efficacy and association analysis of high-dose methotrexate in the treatment of children with acute lymphoblastic leukemia. *Oncol. Lett.* 2019;17:4423–4428.
- De Wilde V., Dierickx D., Schroyens W., Van Den Neste E., Bonnet C., Andre M., Janssens A., Van Hende V., Van Hoof A.** BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma. *Belg. J. Hematol.* 2016;7:69–78.
- Bergner N., Monsef I., Illerhaus G., Engert A., Skoetz N.** Role of chemotherapy additional to high-dose methotrexate for primary central nervous system lymphoma (PCNSL) Cochrane Database Syst. Rev. 2012;11
- Rizzoli V., Mangoni L., Caramatti C., Degliantoni G., Costi D.** High-dose methotrexate-leucovorin rescue therapy: Selected application in non-Hodgkin's lymphoma. *Tumori.* 1985;71:155–158.
- Krailo M., Ertel I., Makley J., Fryjer C.J., Baum E., Weetman R., Yunis E., Barnes L., Bleyer W.A., Hammond G.D.** A randomized study comparing high-dose methotrexate with moderate-dose methotrexate as components of adjuvant chemotherapy in childhood nonmetastatic osteosarcoma: A report from the Childrens Cancer Study Group. *Med. Pediatr. Oncol.* 1987;15:69–77.
- Meyers P.A., Schwartz C.L., Krailo M., Kleiner E.S., Betcher D., Bernstein M.L., Conrad E., Ferguson W., Gebhardt M., Goorin A.M., et al.** Osteosarcoma: A randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J. Clin. Oncol.* 2005;23:2004–2011.
- Abrão R., de Andrade J., Tiezzi D., Marana H., dos Reis F.C., Clagnan W.** Treatment for Low-Risk Gestational Trophoblastic Disease: Comparison of Single-Agent Methotrexate, Dactinomycin and Combination Regimens. *Gynecol. Oncol.* 2008;108:149–153.
- Mantadakis E., Cole P.D., Kamen B.A.** High-Dose Methotrexate in Acute Lymphoblastic Leukemia: Where Is the Evidence for Its Continued Use? *Pharmacotherapy.* 2005;25:748–755.
- Whittaker S., Hoppe R., Prince H.M.** How I treat mycosis fungoides and Sézary syndrome. *Blood.* 2016;127:3142–3153.
- Maiti R.** Metronomic chemotherapy. *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2014;5:186–192.

- Bertino J.B., Mosher M.B., DeConti R.C.** Chemotherapy of cancer of the head and neck. *Cancer*. 1973;31:1141–1149.
- Pai P.S., Vaidya A.D., Prabhash K., Banavali S.D.** Oral metronomic scheduling of anticancer therapy-based treatment compared to existing standard of care in locally advanced oral squamous cell cancers: A matched-pair analysis. *Indian J. Cancer*. 2013;50:135–141.
- Mateen A., Adil A.R., Maken R.N., Khan S.A., Arif M.** Metronomic chemotherapy in recurrent head and neck cancer. *J. Clin. Oncol.* 2015;33(Supl. abstr)
- Vincent R.G., Wilson H.E., Lane W.W., Chen T.Y., Raza S., Gutierrez A.C., Caracandas J.E.** Progress in the Chemotherapy of Small Cell. *Carcinoma of the Lung. Cancer*. 1981;47:229–235.
- Hande K.R., Oldham R.K., Fer M.F., Richardson R.L., Greco F.A.** Randomized study of high-dose versus low-dose methotrexate in the treatment of extensive small cell lung cancer. *Am. J. Med.* 1982;73:413–419.
- Ismaili N., Amzerin M., Flechon A.** Chemotherapy in advanced bladder cancer: Current status and future. *J. Hematol. Oncol.* 2011;4:35.
- Kansara R.R., Shenkier T., Connors J.M., Gerrie A.S., Klasa R., Savage K.J., Sehn L.H., Villa D.** Rituximab with High Dose Methotrexate in the Management of Primary Central Nervous System Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Blood*. 2014;124:3090.
- Fukuda T., Tanabe M., Kobayashi K., Fukada I., Takahashi S., Iwase T., Ito Y.** Combination chemotherapy with mitomycin C and methotrexate is active against metastatic HER2-negative breast cancer even after treatment with anthracycline, taxane, capecitabine, and vinorelbine. *Springerplus*. 2015;4:376.
- Jaffe N., Gorlick R.** High-Dose Methotrexate in Osteosarcoma: Let the Questions Surcease—Time for Final Acceptance. *J. Clin. Oncol.* 2008;26:4365–4366.
- Bacci G., Ferrari S., Bertoni F., Ruggieri P., Picci P., Longhi A., Casadei R., Fabbri N., Forni C., Versari M., et al.** Long-term outcome for patients with nonmetastatic osteosarcoma of the extremity treated at the istituto ortopedico rizzoli according to the istituto ortopedico rizzoli/osteosarcoma-2 protocol: An updated report. *J. Clin. Oncol.* 2000;18:4016–4027.
- Zhiyuan Zhu., Gilberto Ka Kit Leung.** More Than a Metabolic Enzyme: MTHFD2 as a Novel Target for Anticancer Therapy? *Front. Oncol.*, 28 de abril de 2020 Sec. Cancer Metabolism Volumen 10 – 2020
- Franziska Karl, Michael Hudecek, Friederike Berberich-Siebelt, Andreas Mackensen, Dimitrios Mougiakakos.** T-Cell Metabolism in Graft Versus Host Disease. *Front. Immunol.* 2021 29;12 de octubre de 2021
- Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B.** T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 19 de jun. de 2023;8(1):235.
- Alyxzandria M Gaydosik, Tracy Tabib, Robyn Domsic, Dinesh Khanna, Robert Lafyatis, Patrizia Fuschiotti.** Single-cell transcriptome analysis identifies skin-specific T-cell responses in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* Nov. de 2021;80(11):1453-1460.

Sabat R, Wolk K, Loyal L, Döcke WD, Ghoreschi K. T cell pathology in skin inflammation. *Semin Immunopathol.* Mayo de 2019;41(3):359-377.

Katrin Witte, Sylke Schneider-Burrus, Gabriela Salinas, Rotraut Mössner, Kamran Ghoreschi, Kerstin Wolk, Robert Sabat. Blood T Helper Memory Cells: A Tool for Studying Skin Inflammation in HS? *Int J Mol Sci.* 16 de mayo de 2023;24(10):8854.

Raphael I, Joern RR, Forsthuber TG. Memory CD4+ T Cells in Immunity and Autoimmune Diseases. *Cells.* 25 de feb. de 2020;9(3):531.

Yanjie Gao, Bingfeng Zheng, Shuaiqi Xu, Zhibo Zhao, Wanyue Liu, Tingyu Wang, Manman Yuan, Xueqing Sun, Yang Tan, Qiang Xu, Xingxin Wu. Mitochondrial folate metabolism-mediated α -linolenic acid exhaustion masks liver fibrosis resolution. *J Biol Chem.* Jul. de 2023;299(7):104909.

R.B. Hamanaka, A.Y. Meliton, R. Cetin-Atalay, P.S. Woods, K.A. Sun, O. Shamaa, G.M. Mutlu. One Carbon Metabolism Is Required for Glycine Biosynthesis and Collagen Production in Lung Fibroblasts. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2022;205:A1932

Hiroshi Furukawa, Shomi Oka, Takashi Higuchi, Kota Shimada, Atsushi Hashimoto, Toshihiro Matsui, Shigeto Tohma. Biomarkers for interstitial lung disease and acute-onset diffuse interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2021(13).

Sugiura A, Andrejeva G, Voss K, Heintzman DR, Xu X, Madden MZ, Ye X, Beier KL, Chowdhury NU, Wolf MM, Young AC, Greenwood DL, Sewell AE, Shahi SK, Freedman SN, Cameron AM, Foerch P, Bourne T, Garcia-Canaveras JC, Karjolich J, Newcomb DC, Mangalam AK, Rabinowitz JD, Rathmell JC. MTHFD2 is a metabolic checkpoint controlling effector and regulatory T cell fate and function. *Immunity.* 11 de ene. de 2022;55(1):65-81.

Gopalakrishnan M., Monteggia L.M., Anderson D.J., Moliari E.J., Piottoni-Kaplan M., Donnelly-Roberts D., Arneric S.P., Sullivan, J.P. Stable expression, pharmacologic properties and regulation of the human neuronal nicotinic acetylcholine alpha 4 beta 2 receptor, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1996, 276: 289.

Misceláneas

Todas las referencias a las que se hace referencia en la presente solicitud, incluidas las patentes y solicitudes de patente, se incorporan al presente documento mediante referencia en la mayor medida posible.

A lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones que siguen, a menos que el contexto requiera lo contrario, se entenderá que la palabra «comprender» y variaciones tales como «comprende» o «que comprende/n» implican la inclusión de un número entero, paso o grupo de enteros o pasos, pero no la exclusión de cualquier otro número entero, paso o grupo de números enteros o pasos.

La solicitud de la que forman parte la presente descripción y reivindicaciones puede utilizarse

como base para la prioridad con respecto a cualquier solicitud posterior. Las reivindicaciones de esa solicitud posterior pueden estar dirigidas a cualquier característica o combinación de características descritas en el presente documento. Pueden adoptar la forma de reivindicaciones de producto, composición, proceso o uso y pueden incluir, a modo de ejemplo no taxativo, las reivindicaciones que siguen.